Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. K. Kochsiek

DAS HELLE-ZELLEN-SYSTEM FEYRTERs, DAS ENTEROCHROMAFFINE ZELLSYSTEM ERSPAMERs UND DAS APUD-SYSTEM NACH PEARSE: VERGLEICH AUS GASTROENTEROLOGISCHER SICHT

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Franz Hurrelmann

aus Regensburg

Würzburg, den 3. September 1980

1981

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. K. Kochsiek

DAS HELLE-ZELLEN-SYSTEM FEYRTERs, DAS ENTEROCHROMAFFINE ZELLSYSTEM ERSPAMERs UND DAS APUD-SYSTEM NACH PEARSE: VERGLEICH AUS GASTROENTEROLOGISCHER SICHT

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Franz Hurrelmann

aus Regensburg

Würzburg, den 3. September 1980

Referent:	Professor Dr. med. L. Maiwald
Korreferent:	Professor Dr. med. K. Kochsiek
Dekan:	Professor Dr. med. K.H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 5. 2. 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität Würzburg

MEINEN ELTERN

MEINER FRAU

HERRN Dr. PHIL. MICHAEL DIRRIGL

E 200

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Einleitung 1

II. Allgemeiner Teil

1. Die Entdeckung von HEIDENHAIN und seine Bewertung der gewonnenen Befunde 2
2. Die "Gelben Zellen" J. E. SCHMIDTs und ihre morphologische Beschreibung 3
3. CIACCIOs Einführung des Begriffes "chromaffine" bzw. "enterochromaffine" Zellen 5
4. P. MASSONs Auffassung von einer intestinalen endokrinen Drüse 6
5. FEYRTERs These von den peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen: Das Konzept des "Helle Zellen-Systems" 8
6. Das enterochromaffine Zellsystem aus der Sicht VIALLIs und ERSPAMERs (Beschreibung, funktionelle Bedeutung und Bewertung) 14
7. Das A P U D - System von A. G. E. PEARSE (Entwicklung des Konzepts, funktionelle Beschreibung und Bewertung) 22

III. Fragestellung 32

IV. Ergebnisse 33

1. Ergebnisse zur Frage 1 (Übereinstimmung der Ergebnisse von PEARSE et al. mit den Grundaussagen von HEIDENHAIN, SCHMIDT, CIACCIO und MASSON)

Seite

2. Ergebnisse zur Frage 2 (Beschreibung der Erweiterungen an Hand der Arbeiten von FEYRTER, ERSPAMER und PEARSE) 34

3. Ergebnisse zur Frage 3 (wichtige Aussagen für die Klinik)

a) neoplastische Erkrankungen 38

b) bekannte Krankheitsbilder 46

c) Diagnostik und Therapie mit gastrointestinalen Hormonen 50

d) Kombinationen zu Veränderungen im ZNS 52

V. Diskussion

1. Diskussion der Literatursammlung 56

2. Diskussion der Ergebnisse:

a) Das Wesentliche der Entdeckung HEIDENHAINs 58

b) Wertung der Betrachtungen SCHMIDTs, CIACCIOs und MASSONs 58

c) Die Bewertung der Aussagen FEYRTERs vor dem Hintergrund der Untersuchungen SCHMIDTs, CIACCIOs und MASSONs 59

d) Bedeutung der Arbeiten ERSPAMERs und VIALLIs 60

e) Bedeutung der Arbeiten von PEARSE et al. 61

VI. Allgemeine Zusammenfassung 63

VII. Literaturverzeichnis 65

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543527_0078

I. EINLEITUNG

Anatomie und Endokrinologie haben während der letzten Jahrzehnte Beiträge geliefert, Krankheitsbilder mit bestimmter Symptomatik einem Zellsystem zuzuordnen, welches offenbar eine besondere Bedeutung hat als Verbindung zwischen zentralnervöser und hormoneller Funktionssteuerung.

In der vorliegenden Arbeit wird der Versuch unternommen, ausgehend von den Arbeiten HEIDENHAINs über die Untersuchungsergebnisse FEYRTERs und ERSPAMERs bis zu denen von PEARSE und Mitarbeitern darzulegen:

a) welche Kenntnisse heute hinzugekommen sind, um Krankheiten des genannten Zellsystems zu charakterisieren,

b) welche Tendenzen aus den Untersuchungsergebnissen sich ableiten lassen, wenn man die Differenzierung einzelner Zellgruppen als Kriterium zugrunde legt.

1. DIE ENTDECKUNG VON HEIDENHAIN UND SEINE BEWERTUNG DER GEWONNENEN BEFUNDE

In seiner 1870 veröffentlichten Arbeit "Untersuchungen über den Bau der Labdrüsen" beschrieb HEIDENHAIN zunächst die Funktionszustände der 'Labdrüsen' beim hungernden und gefütterten Hunde. Aufgrund eines mit Anilinblau gefärbten Schnittes (beim hungernden Tier) kehrte er die Charakteristika der uns heute bekannten Haupt- und Belegzellen heraus, als deren Erstbeschreiber er gilt.

Im Kapitel 2 (Die Drüsen des hungernden Tieres) beschreibt er das mit doppeltchromsaurem Kali gefärbte Gewebe und stößt bei der eingehenden Betrachtung der fast farblosen Hauptzellen und der hellgelb tingierten Belegzellen "im untern Theile der Schläuche" (Drüsen-Lumina) auf "kleine zellige Gebilde, welche sich zunächst durch ihre tiefe dunkle Gelbfärbung vor den übrigen Drüsenelementen hervorthun" (50). Diese waren in der Regel in der Drüsenperipherie, fanden sich aber auch vereinzelt zwischen den Belegzellen. Der Kern glich ganz dem der Belegzellen, war jedoch nur von einer schmalen Zone Protoplasma umgeben.

HEIDENHAINs erste Vermutung bestand darin, daß die beschriebenen Zellen eine Verstümmelung von Belegzellen waren und durch den Schnitt entstanden sein könnten. Jedoch wurde ihm dann klar, daß die Färbung dieser Zellen mit doppeltsaurem Kali gegenüber den anderen Zellen vergleichsweise zu intensiv sei. Er deutete seine Beobachtung dahingehend, daß diese in vielen Drüsenlumina vorkommenden Zellen des Magens in Entwicklung begriffene Belegzellen sein könnten (50).

2. DIE "GELBEN ZELLEN" J.E. SCHMIDTs UND IHRE MORPHOLOGISCHE BESCHREIBUNG

Ausgehend von einer Arbeit KULTSCHITZSKYs, der die von HEIDENHAIN entdeckten Zellen, die dieser im Magen von Kaninchen und Hund fand, erstmals im Darm des Menschen entdeckte und einer genaueren Untersuchung unterzog, wird von SCHMIDT (98) erstmalig eine exaktere Beschreibung angegeben.

Er behandelte Dünndarmschleimhaut mit Müller-Formol und es fiel ihm ein Zellenbild auf, das sich hauptsächlich durch seine Gelbfärbung von den anderen Zellen unterschied. Er fand diese Zellen zwischen den Epithelzellen der Darmschleimhaut und zwar besonders im Bereich des Fundus der Lieberkühn'schen Drüsen.

Diese Zellen zeichneten sich durch eine relativ breite Basis aus, die gelbgefärbt erschien und sich bei starker Vergrößerung aus zahlreichen feinen Körnchen zusammengesetzt zeigte. Die Körnchen reichten bis zum Kern, den sie halbkreisförmig umgaben; sie lagen jedoch auf dem einen Pol der Zelle, der dem Kryptenlumen abgewendet war.

Daneben wußte SCHMIDT bereits von mehreren Gestaltformen dieser Zellen, denn manche Zellen erreichten mit ihrem "drüsenfreien" Pol das Drüsenlumen. An manchen Schnitten erschienen die "Gelben Zellen" wie an das Fundusepithel angelagert oder 'wie dazwischengedrängt' (98).

SCHMIDT bezeichnete seine Zellen deshalb als gelb, weil sie bereits im ungefärbten Präparat als solche erschienen und auch ihre Farbe beibehielten, wenn die Gewebeschnitte mit Alaunkarmin, Hämatoxylin-Mucikarmin gefärbt wurden. Mit Van-Gieson-Färbung wurden sie sogar intensiv gelb.

SCHMIDT fand die "Gelben Zellen" sowohl im Dünndarm als auch im Dickdarm in großer Zahl. Eine genaue Erklärung der Funktion dieser spezifischen Zellen vermochte auch SCHMIDT noch nicht zu geben, wenngleich er es für möglich hielt, daß es sich um spezifisch resorbierende Zellen handeln könnte, die beim Vorgang der Verdauung mitwirken.

Zumindest gab er eine Erklärung für die eigentümlich gelbe Färbung, indem er annahm, daß diese Zellen eine Affinität zur Chromsäure besaßen und setzte sie mit anderen chromaffinen Elementen (Sympathicus und Paraganglien) in Beziehung.

3. CIACCIOs EINFÜHRUNG DES BEGRIFFES 'CHROMAFFINE' BZW. 'ENTEROCHROMAFFINE ZELLEN'

CIACCIO (1906/7) beobachtete im Grunde der Lieberkühn'schen Krypten im Darm des Hundes und des Meerschweinchens besondere Zellen, die nichts mit den gewöhnlichen Darmepithelien zu tun hatten, sondern Zellen 'sui generis' waren (9,65). Diese Zellen zeichneten sich durch den Besitz von kleinen, dicht gedrängten Körnchen im Plasma aus, zwischen denen Vakuolen vorkamen, welche interzelluläre Kanälchen sein konnten. Diese Körnchen färbten sich nach Fixierung in BOUIN'scher Lösung mit Eosin-Thionin oder Toluidinblau lila bis rötlich, mit Eisenhämatoxylin schwarz.

Die 'Chromaffinität' dieser Körnchen führte CIACCIO zu der Annahme, daß die basalgekörnten Zellen Adrenalin absonderten (9,40), welches in das Darmlumen abgegeben wurde, um hier die Oxydationsvorgänge zu aktivieren.

CIACCIO prägte für die von ihm beschriebene Zellart, die ein mit Bichromat bestimmtes färberisches Verhalten aufwies, die Bezeichnung 'cellule cromaffini' bzw. 'cellule entero-cromaffini' (9, 13, 104), nach ihrem bevorzugten Vorkommen im Gastrointestinaltrakt. Die letztere Bezeichnung wurde vor allem in den folgenden Jahrzehnten der Forschung von italienischen Autoren wie VIALLI, deFILIPPI und ERSPAMER beibehalten.

4. P. MASSONs AUFFASSUNG VON EINER INTESTINALEN ENDOKRINEN DRÜSE

MASSON (1914) gibt in seiner Schrift 'La glande endocrine de l'intestine chez l'homme' zunächst einen kurzen Überblick über die gewonnenen bisherigen Ansichten der anderen Autoren und stellt sie dann seinen eigenen Ergebnissen gegenüber (63).

Auch er fand im menschlichen Darmschleimhautepithel eigentümlich granulierte Zellen, die durch den Besitz von zahlreichen, feinsten, die Chromreaktion gebenden (chromaffinen) Körnchen im basalen Zellabschnitt ausgezeichnet sind. Nach Fixierung in BOUIN'scher Flüssigkeit verloren diese Körnchen ebenso wie die der Nebennierenmarkszellen ihre 'Chromaffinität'.

MASSON konnte dann aber noch die wichtige Entdeckung machen, daß diese Körnchen aus einer ammoniakalischen Silberlösung Silber zu reduzieren vermochten und nach einer solchen Behandlung daher tief-schwarz gefärbt erschienen. Da die Chromaffinität die mikrochemische Reaktion des Adrenalins war, welches aber keine Affinität für Silberlösungen hatte, schlug MASSON vor (62), die Bezeichnung 'enterochromaffine Zellen' (CIACCIO) durch den Ausdruck 'argentaffine Zellen' zu ersetzen. Die argentaffinen Zellen fanden sich in der ganzen Darmschleimhaut sowie auch in den 'Darmepithelinseln' der Magenmucosa. In den Lieberkühn'schen Krypten waren sie zahlreicher vorhanden als im Zottenepithel. In der Regel lagen sie einzeln zwischen den gewöhnlichen Darmepithelzellen, nur ausnahmsweise wurden zwei argentaffine Zellen nebeneinander angetroffen.

MASSON unterschied zwei verschiedene Arten von argentaffinen Zellen. Der erste Typus entsprach einer prismatischen Zelle mit einem rudimentären Bürstenbesatz und mit einem mittelständigen

Kern. Die Körnchen fanden sich im basalen Zellabschnitt und der distale Zellpol war körnchenfrei und erreichte das Darmlumen (bipolare Zellen). Die Zellen des zweiten Typs reichten nicht bis zum Darmlumen, sie lagen zwischen den basalen Enden des Darmepithels (unipolare Zellen).

Beide Zelltypen entstanden aus gewöhnlichen Darmepithelien. Die unipolaren Zellen entstanden durch eine transversale amitotische Zellteilung, wobei die oberflächlich gelegene Tochterzelle zu einer gewöhnlichen Darmepithelzelle, die in der Tiefe gelegene Tochterzelle dagegen zu einer argentaffinen Zelle wurde.

Funktionell stellten die argentaffinen Zellen eine diffus über die ganze Magen-Darmschleimhaut verstreute 'endokrine' Drüse dar, die dem Langerhans'schen Inselapparat des Pancreas homolg ist.

Besondere Bedeutung hatten die argentaffinen Zellen deshalb, weil von ihnen Tumoren spezieller Art ausgehen konnten, besonders vor allem der Appendix vermiformis. Letztlich maß MASSON dieser 'intestinalen Drüse' auch einen entodermalen Ursprung zu.

5. FEYRTERs THESE VON DEN PERIPHEREN ENDOKRINEN (PARAKRINEN) DRÜSEN: DAS KONZEPT DES "HELLE-ZELLEN-SYSTEMS"

Als FEYRTER 1931 mit seinen Forschungen begann (40), zunächst in seiner Eigenschaft als Pathologe über Fragen der Geschwulstlehre (Carzinoid und Carcinom), waren durch Untersuchungen deutscher Morphologen wie SCHMIDT (1905) (98) (Gelbe Zellen), HAMPERL (1925, 1927) (65), CLARA (1924, 1932, 1933) (1965) (basalgekörnte Zellen) und FRIEDMANN (1934) (65) schon einige Erkenntnisse über die verstreut im Darmepithel liegenden spezifischen Zellen gewonnen worden.

Zur gleichen Zeit beschäftigten sich auch italienische Autoren wie VIALLI (1929), deFILIPPI (1929/30) und ERSPAMER (1929) mit der Morphologie der im italienischen Sprachraum sogenannten "enterochromaffinen" Zellen (9,26) des Intestinums.

FEYRTER waren diese Forschungsergebnisse zum großen Teil bekannt, jedoch gingen seine Ergebnisse (1931) (42) von einem bis dahin kaum beachteten Gegenstand aus, nämlich dem Gangsystem der Bauchspeicheldrüse (33, 40, 41).

Hier entdeckte er im Deckepithel und in den mukoiden Drüsen der Ausführungsgänge der Bauchspeicheldrüse zwischen den schleimabsondernden, also exokrinen Zylinderzellen, verstreute "mehr an der Basis als an der Lichtung gelegene", in der Regel gar nicht bis zur Lichtung reichende h e l l e Zellen von Flaschenform oder von dreieckiger Gestalt, deren Kern meist rund, mäßig chromatinreich und häufig etwas von der Basis abgerückt schien. Diese Zellen erschienen bei gewöhnlicher Kern-Plasma-Färbung leptochrom (63), d.h. hell (zart) getönt. Ein Teil dieser beobachteten Zellen erschien auch als bauchig, besonders hell, manchmal wie leer.

Aufgrund langjähriger eigener und vergleichend-histologischer Untersuchungen seiner Mitarbeiter kam FEYRTER in seiner 1938 veröffentlichten Monographie "Über diffuse endokrine epitheliale Organe" (39) zu der Erkenntnis, daß es sich um Inselzellen handeln müsse wegen der Fülle übereinstimmender Merkmale der verschiedensten Färbeverfahren zwischen den "hellen Zellen" des Pancreas-Gangsystems und den Zellen der Langerhans'schen Inseln. Er faßte daraufhin die Gesamtheit der von ihm sogenannten "Hellen Zellen" im Gangepithel des Pancreas als 'insuläres Gangorgan' zusammen.

Weiter ging FEYRTER davon aus, daß der Drüsenkörper des Pancreas bekanntlich embryologisch aus dem Gangepithel entsteht, ebenso wie das bereits als endokrin erkannte Gewebe der Langerhans'schen Zellhaufen - also müßten die Hellen Zellen des inselären Gangorgans ebenso dem gleichen Mutterboden entstammen und somit auch eine endokrine, gegebenenfalls auch parakrine Funktion erfüllen (40, 42).

Anders als bei der endokrinen Sekretion, wo das Sekret von den benachbarten Kapillaren der Zelle in die Blutbahn übergeht, erfüllt bei der parakrinen Sekretion eine Substanz in unmittelbarer Nachbarschaft zu ihrem Syntheseort ihre Funktion, ohne daß die Blutbahn zwischengeschaltet ist (57).

Nun kamen aber endokrine Organe nicht nur in kompakter (geschlossener) Form vor, wie z.B. die Adenohypophyse, die Nebennieren, die Epithelkörperchen, sondern sie konnten auch in diffus disseminierter Form in Erscheinung treten. Als Beispiel führte FEYRTER dabei die Langerhans'schen Inseln an, die zwar als weithin im Pancreas verstreute (diffus disseminierte), dabei aber doch in sich geschlossene endokrine epitheliale Organellen, demnach als

Mittelding zwischen den rein geschlossenen (kompakten) (41) endokrinen Drüsen und den weithin verstreuten (diffus disseminierten) Erscheinungsformen des insulären Gangorgans zu werten sind.
So betrachtet, erschien FEYRTER das insuläre Gangorgan als ein diffuses endokrines epitheliales Organ.

Weitere Beobachtungen im Zusammenhang mit den Forschungen über das insuläre Gangorgan waren zunächst das Phänomen der Endophytie - der Eigenschaft der Zellen des insulären Gangorgans, in die Tiefe, also in das eigentliche Innere des Körpers abzusprossen und sich zum Teil vom Mutterboden völlig abzuschnüren. Diesen Vorgang hatte als erster MASSON (63) als 'bourgeonnement' beim Darm beschrieben.

Aus den endophythischen Zellagern können sich gegebenenfalls kleine Gewächse von karzinoidem Aufbau bilden. Andererseits ging FEYRTER dem Phänomen der Endophytie auch in entwicklungsgeschichtlicher Hinsicht nach, indem er das Einwandern basophiler Epithelzellen in die Neurohypophyse, das Einwuchern der Nebennierenrindenzellen in das Nebennierenmark, das Auswandern der parafollikulären Drüsen der Schilddrüsenfollikel ins Interstitium anführte.

Nach dem Modell des insulären Gangorgans konnten nun auch das Gelbe-Zellen-System bzw. das enterochromaffine Zellsystem des Magen-Darm-Traktes als Helle-Zellen-Organ bzw. endokrine epitheliale Drüse eingeordnet werden. Die intestinalen Karzinoide zeigten ebenso das Phänomen der Endophytie wie die der Inselzelladenome des Pancreas.
Jedoch schränkte FEYRTER hier etwas ein: Die gelben Zellen (enterochromaffine Zellen) des Gastrointestinaltraktes seien nicht wesensgleich mit den Zellen des insulären Gangorganes des

Pancreas, sie unterschieden sich vielmehr durch eine Reihe histochemischer Eigenschaften: Argentaffinität (MASSON), Chromaffinität (SCHMIDT), Fluoreszenz (ERÖS, HAMPERL) (41, 43). Auch ließen sich bei gewöhnlicher Hämatoxylin-Eosin-Färbung noch verschiedene Zelltypen unterscheiden: nämlich chromophobe (oft besonders helle Zellen), oxyphile und basophile Zellen (43). FEYRTER diskutierte hier die Möglichkeit, ob es sich um verschiedene Reife- und Funktionszustände einer einzigen Zellart handelte oder doch um verschiedene morphologische Formen einer Zellgattung.

Im Bereich des Helle-Zellen-Organs der Papillae duodeni (Ductus pancreaticus und Ductus choledochus) schienen sich nach FEYRTER das insuläre Gangorgan und das Gelbe-Zellen-Organ mit ihren weitgehend vergleichbaren, aber doch sehr unterschiedlichen Zellformen zu überschneiden.
Auch in der Mucosa der Gallenblase fanden sich reichlich Helle Zellen, die mit dem Vergleich der Gelben Zellen SCHMIDTs jedoch keine Chromaffinität und Argentaffinität aufwiesen.

Weitere Helle-Zellen-Organe beschrieb FEYRTER im Uterus, den Eileitern, in der Prostata und fand sie auch in den hell getönten Schaltstücken der Niere. Doch hier erschienen die Hellen Zellen nicht diffus disseminiert, sondern flächenhaft zusammenhängend. Auch erreichten die Zellen hier überall die Lichtung, so daß man wohl kaum von einem basilaren Zellverband sprechen konnte. Jedoch existierte auch hier das Phänomen der Endophytie, und FEYRTER vermutete, daß die Hypernephrome aus der geschwulstigen Entfaltung solcher intertubulären Zellhaufen entstehen konnten.

Weitere Fundorte der Hellen-Zellen-Organe waren der Gangbaum der Mundspeicheldrüsen und der Bronchialbaum.

ALTMANN (1, 43) fügte der Liste der endokrinen (parakrinen) Drüsen noch das System der Hellen Zellen der Schilddrüse (parafollikuläre Zellen) hinzu. Er setzte in seinen Untersuchungen anhand morphologischer und biologischer Gemeinsamkeiten die parafollikuläre Zelle der Schilddrüse, die Helle Zelle des Pancreasgangbaumes und die Gelbe Zelle (enterochromaffine Zelle) des Darmes in Weiterentwicklung der Lehre FEYRTERS zu einem Zellsystem höherer Ordnung zusammen.

ALTMANN und BÜCHNER (1, 41), ausgehend von den Hellen Zellen der Schilddrüse (= parafollikuläre Zellen), diskutierten die Möglichkeit, daß die Hellen Zellen Chemorezeptoren sein könnten, wie etwa die Zellen des Glomus caroticum. Diese These fand FEYRTER zumindest für die intertubulären Zellhaufen der Niere bestätigt, die als Bildungsstätte gefäßwirksamer Stoffe erachtet wurden und somit außer parakrinen auch chemorezeptorische Wirkungen besaßen. Besonders traf dies für das Mittelstückepithel zu, in Abhängigkeit vom jeweiligen Füllungszustand.

Weiterhin wies FEYRTER auf bestimmte Verkettungen der Helle-Zellen-Organe mit dem Nervengewebe hin.
Unter beispielhaften Verhältnissen fand eine enge Verkettung des endokrinen Epithels mit vegetativ-neuralen Endformationen in der Magen-Darm-Schleimhaut, in der Bronchialschleimhaut, oder in Form epithelial-neuraler Komplexe, wie im Pancreas die Langerhans'schen Inseln oder in der Prostata die "Complexus epithelionervosi" statt, bzw. unter abwegigen Verhältnissen als Endophytie des endokrinen Epithels in das hyperplasierte vegetative Nervengewebe im Darm im Rahmen der Appendicite neurogène, sowie im Bronchialbaum und in der Niere (45, 44, 41).

Der aussichtsreichste Weg zur Erforschung der spezifisch-endo-

krinen (parakrinen) Tätigkeit, forderte FEYRTER, sei die Prüfung der pharmakodynamischen Wirksamkeit von Auszügen geschwulstiger Entfaltungen der Hellen-Zellen-Organe, wobei sich zunächst das Karzinoid der Appendix als erstes anbot (49, 41).

Damit würde, so FEYRTER, bald Licht ins Dunkel verschiedener Krankheitsbilder gebracht werden, so etwa bei der Appendicite neurogène, bei der endokrin-nervös bedingten Enteropathie bei Störungen des Helle-Zellen-Organs des Magen-Darm-Trakts, die auftretende Hypoglykämie bei Hyperplasien des pancreatischen Inselorgans, bei Hyperplasien der intertubulären Zellhaufen der Niere bei Hochdruckkranken und schließlich bei Ulkuskranken (41, 40, 42).

6. DAS ENTEROCHROMAFFINE ZELLSYSTEM AUS DER SICHT VIALLIs UND ERSPAMERs (Beschreibung, funktionelle Bedeutung und Bewertung)

ERSPAMERs und VIALLIs Forschungen über die basalgekörnten Zellen des Intestinums verliefen zeitlich parallel zu denen FEYRTERs, nur arbeiteten sie mit dem von CIACCIO geprägten Terminus der "enterochromaffinen Zellen".
Während FEYRTERs Untersuchungen auf diesem Gebiet wegen ihrer medizinischen Ausrichtung vorwiegend auf den Menschen bezogen waren, erstreckten sich die mannigfaltigen Forschungen ERSPAMERs, VIALLIs und Mitarbeitern vergleichend-anatomisch nicht nur auf Vertebraten und Säuger, sondern auch auf Vögel, Fische, Mollusken etc. (26).

Dies wurde auch in einer Stellungnahme ERSPAMERs zu FEYRTERs Monographie "Über diffuse endokrine epitheliale Organe" deutlich zum Ausdruck gebracht (26). Auch waren die pharmakologischen Untersuchungen von Organextrakten deutlich erfolgreicher als die FEYRTERs. ERSPAMERs und VIALLIs Arbeiten befaßten sich nicht allein mit histologischen Problemen, daneben waren histochemische, histophysiologische, chemisch-biologische und pathologische Fragen von gleichem Stellenwert (23, 26). Um so schwieriger war es bei ERSPAMER, den Stellenwert der Fundorte von enterochromaffinen Zellen bei verschiedenen Spezies mit verschiedenen histochemischen Verfahren zu bemessen. Jedoch stellte ERSPAMER in wesentlichen Punkten im Vergleich zu FEYRTERs Helle-Zellen-Organen eine absolute Übereinstimmung fest, zumindest beim Menschen und anderen Säugern (26).

Hinsichtlich der Klassifikation der enterochromaffinen Zellen bezogen sich ERSPAMER und VIALLI vornehmlich auf histochemische, in zweiter Linie auf histologische Gemeinsamkeiten.

ERSPAMER definierte das enterochromaffine Zellsystem dahingehend, daß alle Vertebraten und einige Gruppen von Wirbellosen ein besonderes Zellsystem besitzen, das spezifische Granula aufweist, die durch mehrere wohl definierte und unterscheidende chemische und physiologisch-chemische Merkmale charakterisiert sind und ein ihnen eigentümliches Verhalten bezüglich der histologischen Fixierung aufweisen (32, 104). Diese Kennzeichen bestanden darin, daß diese Zellen nach einfacher Formol-Fixation Granula haben, die fähig sind: ammoniakalische Silber-Nitrat-Lösung zu reduzieren (Argentaffinität), durch die Behandlung mit Bichromat oder anderen oxydierenden Agentien eine gelbe oder braune Farbe anzunehmen (Chromaffinität), eine Kupplung mit Diazo-Salzen im alkalischen Milieu herbeizuführen, gelbliche Fluoreszenz im Wood-Licht aufzuweisen und schließlich, nach milder Oxydation mit Thioindoxylen bei alkalischem pH, durch diese eine rötliche thioindigoide Färbung zu geben (32, 31, 104).

Nach den Fundorten dieser Zellen, die diese Kennzeichen erfüllten, wurde zunächst im Magen-Darm-Trakt geforscht, zunächst auch nach morphologischen Kriterien der bis dahin typischen enterochromaffinen Zelle.
Histologische Studien von ERSPAMER, VIALLI, deFILIPPI und CI TTERO ergaben, daß die enterochromaffine Zelle im Verdauungstrakt der ganzen Wirbeltierreihe vorkommt mit Ausnahme der Cyclostomen und der Teleostier (23).

Auf Grund weitergehender Forschungen bei Säugern entdeckte ERSPAMER die enterochromaffine Zelle auch in der Gallenblase und den Gallengängen (1936) (23) und in den Pancreasausfünrungsgängen (1937) (25). Nach weiteren vergleichend-anatomisch-histologischen Untersuchungen von ERSPAMER, VIALLI und Mitarbeitern konnte die echte enterochromaffine Zelle (E. Z.) im intra- und extrahepatischen

Gallengangssystem verschiedener Säugetiere und in den Pancreasausführungsgängen von Säugetieren, Vögeln, Reptilien und Selachiern als gesicherter Fundort bestätigt werden (25). 1938 wurde die E. Z. auch in den Pancreasacini von Vertebraten und in den Langerhans'schen Inseln von Säugern und Vögeln gefunden. Weitere Fundstellen verschiedener Spezies wurden später ebenfalls noch angegeben.

Durch histochemische Arbeiten gelang es ERSPAMER bereits 1939 zu beweisen, daß die in den Granula gespeicherte Substanz ein Orthodiphenol sein müsse (22).
ERSPAMER und VIALLI stimmten darüber überein, daß diese Substanz für die typischen histochemischen Reaktionen verantwortlich sei und nannten sie 'Enteramin' (25, 34, 30). Das 'Enteramin' stellte also das spezifische Sekretions- oder Speicherungsprodukt des Systems der enterochromaffinen Zellen dar (30).

Durch weitere histologische Untersuchungen der Mitarbeiter ERSPAMERs gelang der Beweis, daß im Magen-Darm-Trakt nicht nur enterochromaffine Zellen vorkommen, sondern auch Zellen, die morphologisch vollkommen den enterochromaffinen Zellen glichen, sich jedoch histochemisch dadurch von jenen unterschieden, daß sie nur argentophil bzw. auch argyrophil bezeichnet seien, d.h. es fand lediglich eine Anlagerung von Silbersalzen statt. Daher konnten sie folglich auch kein Enteramin enthalten. Jedoch sprachen unanfechtbare morphologische, topographische, vergleichend-anatomische und embryologische Gründe (25) dafür, daß auch diese Zellen zum System der enterochromaffinen Zellen zu rechnen waren.
ERSPAMER schlug für diese Zellen den Begriff 'präenterochromaffin' vor, auch um darzulegen, daß diese oft in der embryologischen Entwicklung vorangehen, zum Teil beim ausgewachsenen Säuger eine Umwandlung von präenterochromaffinen Zellen in enterochromaffine

stattfinden muß; auch sind viele Übergangsformen zwischen beiden Zellarten zu finden.
Die präenterochromaffinen Zellen sind vielmehr nur auf die Verarbeitung des Enteramins hin als unreif zu betrachten. Daraus folgerte ERSPAMER, daß hier wohl ein zyklisches Geschehen vorliegen konnte, denn er entdeckte auch 'helle, nicht argentophile Zellen', sog. 'leere Zellen', die als Endstadium im Zyklus einer enterochromaffinen Zelle aufgefaßt werden konnten (25).

Bereits 1933 vertraten ERSPAMER und VIALLI die Theorie der endokrinen Sekretion der enterochromaffinen Zellen (27), zum Teil durch vergleichende Literaturstudien, in Anknüpfung an CIACCIO, MASSON, CLARA und schließlich auf Grund eigener Studien.

Um diese Theorie experimentell zu stützen, wurden in den folgenden Jahren eine ganze Serie von Untersuchungen durchgeführt, um einen das spezifische Phenolderivat (von ERSPAMER als Enteramin benannt) enthaltenden Extrakt chemisch und biologisch-physiologisch zu prüfen.
Es gelang schließlich ERSPAMERs Forschungsteam, aus der Kaninchenmagenschleimhaut (Magenfundusregion), wo eine reichliche Lokalisierung von enterochromaffinen Zellen aufgefunden werden konnte, und schließlich aus den hinteren Speicheldrüsen von Octopus vulgaris Aceton- und Alkoholextrakte zu gewinnen, die dieselben chemischen Farbreaktionen wie die enterochromaffinen Zellen aufwiesen und postulierten aufgrund dieser Vergleiche, daß diese Extrakte eben dasselbe Phenolderivat (Enteramin) enthielten (27).

Trotz der zugegebenen Einschränkung, daß in rohen Organ- und Gewebeextrakten im allgemeinen mehrere Wirkstoffe enthalten sind, erwiesen sich jedoch die durchgeführten pharmakologischen Experimente mit den enteraminhaltigen Extrakten als positiv.

Als Ergebnisse der ersten pharmakologischen Studien über Enteramin konnten folgende Ergebnisse zweifelsfrei erhalten werden:
Alle enteraminhaltigen Extrakte zeigen einen charakteristischen erregenden Effekt auf den Tonus und auf die Spontanbewegungen des Rattendünndarms und des Rattenuterus.
Sämtliche enteraminfreien Extrakte erwiesen sich auf den Rattendünndarm als fast wirkungslos.
Die neue aktive Substanz (Enteramin) konnte von allen anderen bis dahin bekannten Wirkstoffen (Azetylcholin, Histamin, Adenosinverbindungen, Tyramin, Adreanlin) einwandfrei abgegrenzt werden (27).

Ein weiteres Ergebnis war, daß das Enteramin ausschließlich in der Schleimhaut lokalisiert war, denn es fehlte in der Muscularis vollständig (27).

Nach jahrelangen papierchromatographischen, spektro-photometrischen, chemischen und pharamakologischen Studien, kristallisierte sich allmählich eine indolähnliche Struktur des Enteramins heraus (28, 29).

Endlich gelang es 1952 ERSPAMER und ASERO (29), das Enteramin nachzuweisen, daß das 5-Hydroxytryptamin und das bereits von RAPPORT (29) beschriebene und im Reinzustand isolierte Serotonin dieselbe chemische Struktur hatten und somit auch identisch waren.

Der Nachweis war endlich erbracht, daß das Enteramin, das spezifische Hormon des enterochromaffinen Zellsystems mit dem chemisch definierten 5-Hydroxytryptamin (= Serotonin) identisch ist und mithin das spezifische Sekretions- oder Speicherungsprodukt der enterochromaffinen Zellen bildet.

Mithin war auch eine neue Klassifizierung des enterochromaffinen Zellsystems nötig, denn alle Zellarten, die 5-Hydroxytryptamin

enthielten, waren diesem Zellsystem zuzurechnen.

In einer Forschungsarbeit 1961 (32) stellte Erspamer das enterochromaffine Zellsystem zunächst nach dem Vorkommen von histochemischen Gesichtspunkten und dem Gehalt an 5-Hydroxytryptamin zusammen.

Dazu gehören im weitesten Sinne:

1. Die typischen enterochromaffinen Zellen der gastrointestinalen Schleimhaut, der Gallengänge und des Pancreas der Vertebraten.
2. Die typischen enterochromaffinen Zellen im Intestinum der Askidier und des Amphyoxus lanceolatus
3. Die argentaffinen Zellen in der Prostata und Urethra von Säugern.
4. Die argentaffinen Zellen der Eileiter der Eidechse und der Harnblase des Frosches.
5. Die chromaffinen Zellen der hinteren Speicheldrüsen von Octopus und der hypobranchialen Organe einiger purpurerzeugender Mollusken.
6. Einige der sekretorischen Zellen von Hautdrüsen von Amphibien.
7. Die argentaffinen Zellen des Thymus einiger Vögel- und Reptilienarten.
8. Die chromaffinen Zellen einiger Nematoden, die Stachelorganellen einiger Coelenteraten und die argentaffinen Zellen der Weichteile von Calliactis parasitica.
9. Die argentaffinen Zellen der venösen Drüsen von Skorpionen, besonders von Leiurus quinquestriatus.
10. Gelegentlich auch die Mastzellen von Ratten und Mäusen.

Als Abschluß dieser Liste wären noch das Corpus pineale bei Men-

schen und Affen und die venöse Tasche bei Wespen und Hornissen anzuführen (104, 32).

Mithin hat ERSPAMER nachgewiesen, daß enterochromaffine Zellen, deren Granulasekret 5-HT ist, nicht nur intra-, sondern ebenso extraintestinal vorkommen. Dies deckt sich weitgehend mit den Erkenntnissen FEYRTERS, der die Hellen Zellen allerdings nur bei Säugern, vorwiegend beim Menschen gefunden hat.

In den darauffolgenden Jahren, nach ERSPAMERs und ASEROs sensationeller Entdeckung, konnten FELDBERG und TOH (1953) (35) sowie BARTER und PEARSE (1955) (4) das Vorhandensein von 5-Hydroxytryptamin in der Wand des Gastrointestinaltraktes von Säugern beweisen und die Hauptproduktionsstätten lokalisieren.

ERSPAMERs erklärtes Ziel war es nun, das Vorkommen von 5-Hydroxytryptamin und verwandten Idolalkylaminen in der Natur (34) zu erkunden und weitreichende sowie aufwendige physiologische und pharmakologische Untersuchungen (33) mit diesen Substanzen, in der Hauptsache jedoch mit 5-HT (= Serotonin), in Gang zu setzen.

Ein kurzer Überblick über die von ERSPAMER gewonnenen Ergebnisse über Wirkungsmechanismus von 5-Hydroxytryptamin möge als Würdigung seiner pharmakologischen jahrzehntelangen Forschungen auf diesem Gebiet gelten, als deren Krönung er einen ganzen Band über 5-HT des Handbuches der experimentellen Pharmakologie herausgab.

Die Kreislaufwirkung des 5-HT ist weitgehend gekennzeichnet von vasokonstriktorischen, pressorischen und widerstandserhöhenden Wirkungen, besonders dann, wenn der Tonus der Gefäßmuskulatur vermindert wird (33).

Eine ausgeprägte konstriktorische Wirkung hat 5-HT an den Lungengefäßen. Es erhöht daher den Druck und den Widerstand im kleinen Kreislauf (33).

An den Nierengefäßen wirkt 5-HT zum Teil so stark konstriktorisch, daß es im Tierexperiment nach 5-HT-Gaben zu Nekrosen kommen kann (33).

An einer Reihe von isolierten glattmuskeligen Organen bewirkt 5-HT eine Kontraktion, besonders im Gastrointestinaltrakt, wobei am Duodenum und Jejunum die Darmtätigkeit durch 5-HT eher gefördert, am Magen und Dickdarm eher gehemmt wird (33, 54) (s.a. HAVERBECK u. DAVIDSON (1958) (48).

Auch reagiert der Rattenuterus sehr empfindlich auf 5-HT. Messungen der Blutdruckwirkung von 5-HT ergeben zuweilen widersprüchliche Ergebnisse, wobei hohe Dosen einen Anstieg von systolischem und diastolischem Druck, und kleine Dosen eine Blutdrucksenkung bewirken (32, 33).

7. DAS A P U D-SYSTEM VON A.G.E. PEARSE
(Entwicklung des Konzepts, funktionelle Beschreibung und Bewertung)

PEARSE' erste histo- und cytochemische Forschungen datieren bis in das Jahr 1948 zurück, in dem er sich in den darauffolgenden Jahren mit der zellulären Zuordnung der Peptidhormone der Hypophyse beschäftigte, als deren letztes er dann mit nun verbesserten cytochemischen und elektronenmikroskopischen Methoden das A C T H den sogenannten R-Zellen zuordnen konnte (67, 84, 88, 106).

In den Jahren 1963 - 1968 arbeitete PEARSE mit Mitarbeitern an Methoden zum zellulären Nachweis des neu entdeckten Hormons Calcitonin (dessen Produktionsstätte zunächst von anderen Autoren in den Epithelkörperchen vermutet wurde).
Im Gefolge dieser Untersuchungen bemerkte er bereits eine Fülle von charakteristischen Gemeinsamkeiten von verschiedenen Polypeptid-Hormon produzierenden endokrinen Zellen und versuchte diese einzuordnen. Mit seiner gelungenen Identifikation von Calcitonin in den parafollikulären Zellen der Schilddrüse (C-Zellen) waren dann schließlich die Grundlagen zur Entwicklung seines APUD-Konzeptes gelegt (66, 68, 69, 72, 81, 84)(1966/68).

Für die Fähigkeit der verschiedensten endokrin-aktiven Zellen - deren Endprodukt ein Polypeptid ist -, biogene Amine und/oder deren Vorläufer aufzunehmen und diese zu decarboxylieren, prägte er das Akronym "APUD", wobei A für Amine, P für Precursor, U für Uptake und D für Decarboxylation stehen (84, 108, 88, 72, 106, 66).
Alle APUD-Zellen besitzen also neben anderen die folgenden wichtigen histochemischen Eigenschaften:

1. Sie enthalten Amine (Katecholamine und 5-Hydroxytryptamin = Serotonin), die nach der Fixierung des Gewebes mit warmem Formoldampf fluoreszieren
2. Sie nehmen die Vorstufen der Amine auf (DOPA, 5-Hydroxy-tryptophan)
3. Sie enthalten Aminosäuren-Decarboxylase, mit der die Amino-säuren decarboxyliert werden
4. Sie haben einen hohen Anteil an Carboxylseitengruppen oder Carboxyamiden (maskierte Metachromasie)
5. Sie weisen einen hohen Gehalt an nicht-spezifischen Ester-asen oder Cholinesterasen auf (oder auch beide)

Weiter sind vorhanden:

6. Ein hoher Gehalt an α-Glycerophosphat-Menadion-Reduktase) (α-GPD)
7. Spezifische Immunflureszenz (s. 1.)

(71, 102, 106, 108)

Eine erste Liste von Polypeptid-produzierenden endokrinen Zellen gibt folgende in einer 1969 publizierten Arbeit dargebotene Aufstellung wieder, wobei allerdings auch postulierte, jedoch noch nicht bewie-sene Hormone enthalten sind (71).

Tabelle 1

The APUD series (PEARSE)

1.	corticotrophe Zellen der Hypophyse	(ACTH)
2.	melanotrophe Zellen der Hypophyse	(MSH)
3.	Inselzellen des Pancreas (β -Zellen)	(Insulin)
4.	Inselzellen des Pancreas (α -Zellen)	Glucagon)
5.	thyreodiale und extratyreoidale C-Zellen	(Calcitonin)
6.	Magen (argyrophile Zellen)	(Gastrin)
7.	Dünndarm (argyrophile Zellen)	(Cholecystokinin/ Pankreozymin)
8.	Magen (enterochromaffine Zellen)	(Gastrin, Secretin)
9.	Dünndarm (enterochromaffine Zellen)	(Sekretin, Glucagon)
10.	Inselzellen d. Pancreas (α_1 -Zellen)	(Gastrin)
11.	Glomus-caroticum-Zellen (Typ I)	(Glomin)
12.	Nebennierenmarkszellen (A-Zellen)	Chromagranin/Medullarin
13.	Nebennierenmarks-Noradrenalin-Zelle)	(Chromagranin/ Medullarin)

Nach einigen Jahren eingehender elektronenmikroskopischer Studien fand PEARSE eine Fülle für APUD-Zellen gemeinsamer ultrastruktureller Charakteristika (71, 72, 74, 106):

Tabelle 2

1. wenig rauhes (granuliertes) endoplasmatisches Reticulum
2. viel glattes endoplasmatisches Reticulum, wie Vesikeln
3. hoher Gehalt an freien Ribosomen
4. elektronen-dichte, fixations-labile Mitochondrien
5. prominente Tubuli, Zentrosomen
6. Tendenz, feine Protein-Fibrillen auszubilden
   (insbesondere bei neoplastischen Zellen)
7. membrangebundene Sekretions-Vesikel, die am besten durch
   Glutaraldehyd präserviert werden können
   variierende Dichte der Vesikel
   durchschnittliche Größe der Vesikel: zwischen 100 und 200 mμ

Durch weitreichende, sich über mehrere Jahre erstreckende embryologische Studien gewannen PEARSE, POLAK et al. die Überzeugung, daß wahrscheinlich alle APUD-Zellen einen gemeinsamen embryologischen Ursprung hatten und aus der Neuralleiste stammen müßten (78, 102, 73, 83, 90, 102). Es handelt sich dabei um den Rand der sich vom 23. bis 25. Tag der Embryonalentwicklung im dorsalen Ektoderm einsenkenden Neuralrinne. Aus letzter entsteht das Neuralrohr. Histochemische Untersuchungen (79, 78) an Embryonen ergaben, daß während der Ontogenese aus der Neuralleiste Zellen auswandern, die APUD-Eigenschaften besitzen (90). In der Phylogenese sind die APUD-Zellen wahrscheinlich vor 350 bis 500 Millionen Jahren mit dem ersten Vertebraten als eine Art von Nervensystem entstanden (105), dessen Zellen sich nach dem Verlassen der Neuralleiste über den ganzen Körper verteilten und im Gastrointestinaltrakt sowie dessen Anhangsgebilden, aber auch in den Nebennieren, dem Hypophysenvorderlappen und dem Bronchialbaum ansammelten. Die sezernierten Amine waren nach dieser Hypothese als ursprüngliche Neurotransmitter zu betrachten (90, 108). Die

meisten APUD-Zellen haben sich im Laufe der Entwicklung aber zur Produktion von Polypeptiden emanzipiert (81).

Heute ist zumindest bekannt, daß die Nebennierenmarkszellen, die extramedullären chromaffinen Zellen und die Melanoblasten (-cyten) neuroektodermalen Ursprungs sind, wie auch die C-Zellen vom Neuroektoderm abzuleiten sind (78, 108, 61). Alle anderen APUD-Zellen, mit Ausnahme der später von PEARSE mit in das APUD-System aufgenommenen Mastzelle, die mesodermalen Ursprungs ist, entstammen entodermaler Herkunft: Die Zellen der Adenohypophyse entstammen der Rathkeschen Tasche des Schlunddachs; die Luftwege entwickeln sich als Aussprossung des Vorderdarms; die endokrinen Darmzellen sind von der Stammzelle am Kryptengrund abzuleiten; die Inselzellen des Pancreas entwickeln sich als Absprossung des Gangsystems (86, 108). Offen ist noch die Herkunft der 'Enterochromaffine-like cells' der Magenmucosa.

Mit dem Fortschreiten der Kenntnisse auf dem Gebiete der gastrointestinalen Hormone in den 1960er und Beginn der 1970er Jahren auf chemischer und physiologischer Ebene wandte sich auch PEARSE mehr und mehr dem Gebiete dieser Hormonklasse zu, als deren Endergebnis er 1979 (5, 108, 86, 51) die APUD-Zellen als 'diffuses neuroendokrines System' (86) auffaßte und dem zentralen neurosekretorischen System ein peripheres neurosekretorisches System gegenüberstellt. Folgende Tabellen geben die nach mehreren Änderungen in der Nomenklatur der Zelltypen (Wiesbaden, Lausanne etc.) (11, 86) den neuesten Stand der etablierten Hormone wieder und auch der Hormonkandidaten, d.h. deren Struktur und Vorkommen zwar geklärt, deren physiologische Rolle aber noch im unklaren ist.

Tabelle 3: (PEARSE 1979, 86)

Die zentrale Abteilung des DNES (diffuses Produkt, neuroendokrines System)

Zell-Typ	Peptid	Amin
Epiphyse	Arginin, Vasotocin, Luteotropes Releasing Hormon	Melatonin 5-Hydroxytryptamine
hypothalamischer magnocellulärer Typ	Arginin, Vasopressin Arginin, Vasotocin	Dopamin, Noradrenalin, 5-HT
hypothalamischer parvocellulärer Typ	Releasing factors, Release inhibiting factors	Dopamin, Noradrenalin, 5-HT
Hypophyse, pars distalis	FSH, LH, TSH, STH, PRL, ACTH, MSH, β-LPH β-Endorphin, Gastrin Calcitonin	Dopamin, Noradrenalin, 5-HT, Histamin (Tyramin)
Hypophyse, pars intermedia	ACTH, MSH, β-LPH, β-Endorphin, Calcitonin	Dopamin, Noradrenalin, 5-HT Histamin (Tyramin)

Wie bereits aus der Tabelle ersichtlich, konnten also nach Forschungen der letzten 5 Jahre bereits Gastrin und Calcitonin in Gehirnarealen festgestellt werden, zu denen sich auch schließlich noch Cholecystokinin-Pancreozymin hinzugesellte (55, 101, 111, 100, 96, 109).

Tabelle 4 (PEARSE, 1979) 86)

Die periphere Abteilung des DNES (diffuses neuroendokrines Syst.)
(92, 93)

Vorkommen	Zelltyp	Peptid-Produkt	Amin-Produkt
Pancreas	B, A	Insulin, Glucagon	5-Hydroxytryptamin (=5HT)
	$D, D_2(F)$	Somatostasin, PP	Dopamin
Magen	G	Gastrin, Enkephalin, ACTH	---
	AL	Glucagon	---
	EC_1	Substanz P	5-HT
	ECL	---	Histamin
	D	Somatostasin	---
Intestinum	EC_1	Substanz P	5-HT Melatonin
	$EC_2(M)$	Motilin	---
	L, S	Glicentin, Secretin	---
	I, D_1 (P)	CCK (Bombesin)	---
	D, K	Somatostasin, GIP	---
	N	Neurotensin	---
	H	VIP	---
Lunge	K	Bombesin	---
Epithelkörperchen	Hauptzel.	Parathyrin	---
Nebennierenmark	E, NE	---	Adrenalin, Noradrenalin
Sympathicus	Ganglienzelle	VIP	Noradrenalin
	SIF	---	Dopamin, Noradrenalin
Glomus-caroticum-Körperchen			
Melanocyt/-blast	---	---	Promelanin
Schilddrüse/ultimobranchiales Organ	C	Calcitonin, Somatostasin	(5-HT)
Urogenitaltrakt	EC	---	---
	U	---	---

Erklärung für Abkürzungen siehe Seite 29

Abkürzungen zu Tabelle 4

PP pancreatisches Polypeptid, EC enterochromaffine Zelle, ECL enterochromaffine-like Zelle, SIF small intensely fluorescent, Glicentin, früher Enteroglucagon genannt, GIP gastric inhibitory peptide, VIP vasoactive intestinal polypeptide, 5-HT 5-Hydroxytryptamin, NA Noradrenalin, CCK Cholecystokinin-Pancreozymin

---

Wie aus der Tabelle 4 ersichtlich, befindet sich die Mehrzahl der APUD-Zellen der peripheren Abteilung im Gastrointestinaltrakt und Pancreas; wir sprechen heute von diesen Zellen als von den "GEP" endokrinen Zellen (gastro-entero-pancreatischen) (46, 75, 86, 103) bzw. vom GEP-System.

PEARSE und Mitarbeitern gelang es schließlich mit verbesserten Verfahren (Elektronenmikroskopie, Immuncytochemie, Radioimmunassay, Autoradiographie) &51, 84) bezüglich ihres Sekretionsmechanismus für die APUD-Zellen folgende Merkmale zu konstatieren:

Die Zellen der APUD-Reihe vermögen ihr Amin oder Peptid-Produkt direkt über angrenzende Kapillaren in den Blutstrom zu sezernieren (Endokrinie) oder sie sezernieren in den Interzellularspalt, um nur ihre benachbarten Zellen zu beeinflussen (Parakrinie). Eine weitere Möglichkeit besteht in der direkten Sezernierung in andere Zellen hinein (wie dies bei Melanoblasten der Fall ist) (Epikrinie). Schließlich sind sie befähigt, ihr Amin oder Peptid in ein Neuron zu sezernieren (Neurokrinie) oder längs der Axone über sogenannte Synaptosomen in die Blutbahn bzw. andere Wirkstätten zu entlassen (Neuroendokrinie) (84).

Dies zieht zwangsläufig die Schlußfolgerung nach sich, daß sich (etliche) APUD-Zellen vom neuroendokrin-programmierten

Ektoplasten embryologisch ableiten und daß sie als eine Art dritte Abteilung des Nervensystems aufzufassen sind (durch die Neurokrinie bzw. Neuroendokrinie), in dem sie als "thirdline effectors" die Aktionen des schneller agierenden autonomen Bereiches des Nervensystems wesentlich modulieren und vielleicht auch die noch schneller agierenden somatischen Bereiche des Nervensystems (84). Dies sei, so PEARSE (88) (1978), als der gegenwärtig gültige Status des APUD-Konzeptes aufzufassen.

WINCKLER (1974) konnte schließlich ein weiteres Charakteristikum der APUD-Zellen beschreiben, indem er zeigte, daß jene befähigt sind, vital appliziertes Neutralrot zu binden und damit einen gemeinsamen Bindungsort für Neutralrot und biogene Amine im spezifischen Sekretgranulum der APUD-Zelle besitzen (108).

PEARSE vertritt im wesentlichen die Ansicht, daß der Darm (Gastrointestinaltrakt) als die größte endokrine Drüse des Körpers aufzufassen ist, und daß hier ein Areal vorhanden ist, wo die Verflechtung zwischen nervöser und endokriner (nun neuroendokriner) Kontrolle am stärksten ausgeprägt und reichlichst dargestellt ist (8, 5, 83). Letztlich zeigten auch verschiedene Untersuchungen (86, 57), daß den Peptiden verschiedener APUD-Zellen eine Neurotransmitterfunktion zukomme. Z.B. sind im sympathischen Nervensystem sowohl Ganglienzelle als auch Interneuron funktionelle APUD-Zellen. Diese Zellen und die früheren "cholinergen" Zellen des Parasympathicus, so wird sich herausstellen, werden, wie im Gehirn bereits postuliert, von peptidergischer Eigenschaft sein (86, 17, 100, 111), zumindest müsse man sie dann als 'polyergisch' (86) ansprechen.

Die Tragweite des APUD-Konzeptes findet ihren Niederschlag nach PEARSE vorwiegend in der Patnologie, wovon von besonderem Interesse Neoplasien der APUD-Zellen seien (81, 102, 47). Dazu

gehören unter anderem multiple endokrine Adenomatosen, pluriglanduläre Syndrome, familiäre Endokrinopathien, ektopische Hormonproduktion, Zollinger-Ellison-Syndrom, Verner-Morrison-Syndrom, Karzinoid u.a.m. (81).

III. FRAGESTELLUNG

1. In welchen Ergebnissen stimmen die neuesten Befunde von PEARSE und Mitarbeitern mit den Grundaussagen von HEIDENHAIN, SCHMIDT, CIACCIO und MASSON noch überein (morphologisch und in der Ansicht)?

2. Worin bestehen die entscheidenden Erweiterungen, wenn man die Arbeiten von FEYRTER, ERSPAMER und PEARSE vergleicht?

3. Welche für die Klinik wichtigen Aussagen sind heute bereits abzuleiten, wenn man die Tendenzen in der Kenntnisentwicklung berücksichtigt?

   a) neoplastische Erkrankungen
   b) bekannte Krankheitsbilder
   c) Diagnostik und Therapie mit gastrointestinalen Hormonen
   d) Kombinationen zu Veränderungen im ZNS

IV. ERGEBNISSE

Zur Frage 1

HEIDENHAINs "kleine zellige Gebilde", die sich deutlich von Haupt- und Belegzellen unterscheiden, werden von SCHMIDT bei verschiedenen Färbungen als "Gelbe Zellen" im Dünn- und Dickdarm geortet und von CIACCIO als "enterochromaffine Zellen" bestätigt.

MASSON konnte die wesentliche Entdeckung machen, daß die Granula eine als "Argentaffinität" bezeichnete Eigenschaft aufweisen und beschrieb bereits verschiedene morphologische Typen der argentaffinen Zellen. Auf Grund der Tatsache, daß diese Zellen sehr basal liegen und an Kapillaren grenzen, zog er den Schluß, daß es sich bei den beschriebenen Zellen um eine diffus über die ganze Magen-Darm-Schleimhaut verstreute endokrine Drüse handeln müsse, die dem Inselapparat des Pancreas vergleichbar sind.

All diese Beobachtungen, seien sie färbetechnischer oder morphologischer Art, auch der Annahme MASSONs, es müsse sich hier um eine Art endokrine Drüse handeln, finden sich nach den neuesten Ergebnissen der Forschungen von PEARSE et al. vollkommen bestätigt, wobei PEARSE nicht nur lichtmikroskopische Untersuchungen anstellte, sondern auch elektronenmikroskopische Differenzierungen, besonders der Sekretgranula, vornehmen konnte. Überdies standen ihm auch Immunfluoreszenz, Immunzytochemie, Autoradiographie und enzymchemische Methoden zur Verfügung.

Es gelang PEARSE mit den modernen Möglichkeiten, die sowohl terminologisch wie lokalisiert von den Erstbeschreibern angegebenen Zellen des Gastrointestinaltraktes weitestgehend ultrastrukturell zu unterscheiden bzw. aufzuteilen und bestimmten Peptid-Hormonklassen zuzuschreiben.

Zur Frage 2

Angesichts der Tatsache, daß FEYRTERs und ERSPAMERs Untersuchungen zu Beginn der 1930er Jahre ihren Anfang hatten und weitgehend parallel zueinander liefen, sich zum Teil auch überkreuzten, ging ERSPAMER zunächst von den enterochromaffinen Zellen des Magen-Darm-Traktes aus und wies typische histochemische Reaktionen dieser Zellen nach, die er durch vergleichend-anatomische Studien nicht nur bei Säugern (wie bei FEYRTER), sondern bei einer Vielzahl von Tierarten sowohl intra- als auch extraintestinal nachwies.

Er übernahm ebenso die Vermutung, die bereits von anderen Autoren angesprochen worden war, daß diese Zellen (zumindest im Magen-Darm-Trakt) auf Grund ihrer basalen Lage und unmittelbaren Nachbarschaft zu den Kapillaren der Submucosa, eine endokrine Aufgabe zu erfüllen hatten.

FEYRTERs wesentlicher Beitrag zur Endokrinie dieser Zellen bestand darin, daß er durch Deduktion den (bei normaler Kern-Plasma-Färbung) sogenannten "Hellen Zellen", die er im Gangapparat des Pancreas fand, eine endokrine Fähigkeit zuschrieb. Sie glichen in ihrem färberischen Verhalten einerseits und embryologischen Gemeinsamkeiten andererseits den LANGERHANS'schen Inseln, von denen eine endokrine Leistung bereits bekannt war.

ERSPAMERs enterochromaffines Zellsystem und das Helle-Zellen-System FEYRTERs erweisen sich in der historischen Rückschau als weitgehend identisch.

Es war jedoch das besondere Verdienst der jahrzehntelangen Untersuchungen ERSPAMERs, daß er und ASERO 1952 den Nachweis erbringen konnten für den Gehalt der enterochromaffinen Zellen

an 5-Hydroxytryptamin (= Serotonin), nachdem ERSPAMER und VIALLI bereits in den 1930er Jahren eine als "Enteramin" bezeichnete hormonartige Substanz postuliert hatten.

Erst LEMBECK (1953) und RATZENHOFER und LEMBECK (1954) (94, 95) konnten in den enteralen Karzinoiden ebenso 5-Hydroxytryptamin nachweisen (wie ja bereits früher von FEYRTER gefordert) (40, 41) und führten die Symptome des Karzinoid-Syndroms auf den über die Blutbahn stattfindenden Hyperserotonismus zurück.

Der entscheidende Beitrag ERSPAMERs befand also in der Beweisführung der Endokrinie durch den Nachweis des 5-HT und letztlich in zahlreichen pharmakologischen Forschungen über die Wirkung von 5-HT in lebenden Organismen (34).

Während ERSPAMERs Arbeiten weitgehend pharmakologischer und histochemischer Natur waren, zeigten die Untersuchungen FEYRTERs vorwiegend die Verfahrensweise des Morphologen, der die Vielfalt der "Hellen Zellen" zu einem "diffus disseminierten" endokrinen Drüsenapparat zusammenfaßte.
Er wies bereits auf die Möglichkeit einer als Parakrinie bezeichneten Eigenschaft benachbarter Zellen hin (42) und im Ansatz ist auch der Gedanke an eine Neurokrinie zu erkennen, wenn FEYRTER auf eine enge Verkettung des endokrinen Epithels mit vegetativ-neuralen Endformationen in der Magen-Darm-Schleimhaut, in der Bronchialschleimhaut oder auf hyperplasiertes einsprossendes Nervengewebe bei der "Appendicite neurogène" hindeutet (45, 93).

FEYRTERs Schüler RATZENHOFER brachte 1965/66 auf Grund elektronenmikroskopischer Untersuchungen den Vorschlag in die Diskussion ein, im Hinblick auf die endokrine Bedeutung der ver-

schiedenen morphologischen Aspekte dieser Zellen die übergeordnete Bezeichnung "E-Zelle" (=endokrine Zelle) in Verbindung mit der jeweiligen histologischen Eigenschaft einzuführen, wodurch ihre Einheitlichkeit und funktionelle Leistung (Entwicklungs- bzw. Sekretionsstadium etc.) zum Ausdruck gebracht werde; so z.B. argentaffine E-Zelle, argyrophile E-Zelle etc. (95, 93, 94).

Die von FEYRTER, ERSPAMER und RATZENHOFER beschriebenen Zellen ordnete PEARSE seinem 1966/68 entwickelten APUD-Zellsystem zu, wobei er in späteren Arbeiten eine weitreichende Übereinstimmung mit den Auffassungen FEYRTERs feststellen konnte (60, 83, 84).
Er faßte in diesem System die verschiedensten endokrin aktiven Zellen zusammen, denen gemeinsam ist, daß sie Aminvorstufen (z.B. 5-Hydroxytryptophan und DOPA) inkorprieren und nach Decarboxylierung als biogenes Amin speichern sowie Peptidhormone bilden können.
Außerdem zeichnen sich diese Zellen nach PEARSE durch eine Reihe von ultrastrukturellen Gemeinsamkeiten aus.

Ein wesentlicher Beitrag zur Hormonforschung waren seine zellulären Zuordnungen von bereits bekannten gastrointestinalen Hormonen wie Gastrin, Sekretin, GIP und Neuentdeckung von Polypeptid-Hormonen bzw. Hormonkandidaten durch Methoden der Immunfluoreszenz oder Semidünnschnitts (77, 76, 80).

PEARSE vertritt gleichfalls die Ansicht, daß es sich beim Gastrointestinaltrakt um eine im wesentlichen endokrine Drüse handelt, deren Hormone (bzw. Peptide oder Hormonkandidaten) in ihrer Gesamtheit als diffuses neuroendokrines System bezeichnet werden kann.

Dabei erweitert er die FEYRTER'schen Begriffe der Endokrinie und Parakrinie um die Termini Neurokrinie, Neuroendokrinie und Epikrinie.

Schließlich stellt PEARSE einem zentralen neurosekretorischen System ein peripheres neurosekretorisches System gegenüber, wobei den Aminen bzw. Peptiden Transmitterfunktion (Gehirn) zukäme.

Wie bereits von FEYRTER bestimmte endokrine Zellen entodermalen Ursprung zugeordnet wurden, ging PEARSE in seinen embryologischen Forschungen einen entscheidenden Schritt weiter, indem er beweisen konnte, daß bestimmte APUD-Zellen aus der Neuralleiste stammten, andere aus dem Entoderm und Mesoderm.

Zur Frage 3 (Klinische Bedeutung)

a) neoplastische Erkrankungen

Die Neoplasien des APUD-Zellsystems wurden von SZIJJ, CSAPO, LASZLO und KOVACS 1969 als "Apudome" bezeichnet, um zu dokumentieren, daß sie von APUD-Zellen ausgingen (87, 106).

PEARSE zählte die Apudome später einem übergeordneten Tumor-System hinzu; alle Tumoren, die sich von der Neuralleiste ableiteten, sollten "Neurolophomas" bzw. "Neurocristomas" heißen (82, 47). Allerdings hat sich der von ihm auch auf Apudome anzuwendende Begriff "Neurolophoma" bzw. "Neurocristoma" bis heute nicht eindeutig durchgesetzt.

PEARSE (87, 102, 106) unterscheidet die Apudome zunächst nach zwei Gesichtspunkten, nämlich solche, die Polypeptide produzieren und solche, die (normalerweise) nicht hormon- bzw. Amin-sezernierend sind.

Tabelle 5 (PEARSE 1978)

Polypeptid produzierende Apudome	(normalerweise) nicht hormonproduzierende oder Amine sezernierende Apudome
Corticotrophinom	Melanom
Insulinom	Phäochromozytom
Glucagonom	Chemodektom
Gastrinom	Karzinoid
(⟶ Zollinger-Ellison-Syndrom)	Bronchialadenom
Gipom	"Oat-cell"-Karzinom
Secretionom	

WELBOURN, POLAK, BLOOM & PEARSE treffen eine weitere Untergliederung für die Apudome des Pancreas nach folgenden Gesichtspunkten (107) (1978):

1. orthokrine Apudome (sezernieren die normalen Peptidprodukte des Pancreas)
2. paraendokrine Apudome (sezernieren Peptide, Amine oder andere Substanzen, die normalerweise von anderen Geweben oder Drüsen produziert werden)
3. multiple Hormon-sezernierende Läsionen (z.B. MEA I)

Weitere seltene, aber klinisch bedeutsame Neoplasien der APUD-Zellen sind:

die multiple endokrine (familiäre) Adenomatose (Wermer-Syndrom bzw. MEA I und Sipple-Syndrom bzw. MEA II) (82, 57)
pluriglanduläre Syndrome
ektopische Hormonproduktion
multihormonale Endokrinopathien

Zur Erkennung von Apudomen haben sich noch bestimmte diagnostische Verfahren bewährt.
Sie gliedern sich heute in 5 Bereiche: (57, 82, 87)

1. Funktionsdiagnostik (Magensaftsekretionsanalyse mit Pentagastrin, Pankreasfunktionsanalyse mit Sekretin und CCK/PZ sowie Prüfung der Gallenblasenfunktion mit CCK/PZ, Chymotrypsinsuchtest u.a.)
2. Radioimmunassay der gastrointestinalen Peptide (Hormone) im Blut
3. histologische Methoden (als Nachweis für ein Apudom):
   Blei-Hämatoxylin
   maskierte Metachromasie
   Argyrophilie

4. Cytochemische Verfahren (nicht-spezifische):
   Alpha-Glycerophosphat-Dehydrogenase-Nachweis
   Esterasen
   Cholinesterase

5. Cytochemische Methoden (spezifische)
   Identifikation von Aminen (FIF, Mikrospektrofluorometrie)
   Aufnahme und Decarboxylierung von Amin-Vorläufern durch APUD-FIF)
   Immunfluoreszenz

6. Ultrastruktur (Analyse der endokrinen Granula)

Die größte Bedeutung auf dem diagnostischen Gebiet (präoperativ) kommt heute zweifellos der radioimmunologischen Bestimmung der Serumkonzentrationen gastrointestinaler Peptide zu. Weitere diagnostische Möglichkeiten bestehen in der selektiven Angiographie, in der perkutanen transhepatischen Katheterisierung der portalen und Milzvenen und Kontrastmittelinjektion, neuerdings auch nach Anwendung von Ultraschall und der Computertomographie (107).

Von besonderem klinischen Interesse sind bereits folgende Apudome, weil sie von den Apudomen des GEP (gastroenteropankreatischen Systems) am häufigsten vorkommen:

GASTRINOME

(Syn. Zollinger-Ellison-Syndrom) 14, 87, 106)

Nach der klassischen Definition von ZOLLINGER und ELLISON 1955 (106) zeigten 2 Patienten eine klassische Trias von fulminanten peptischen Ulcera duodeni, hyperacider Gastritis und nicht-β-Inselzelltumor des Pancreas.
Seit der Erstbeschreibung mehren sich die Berichte, nach denen die Gastrinome auch außerhalb des Pankreas lokalisiert seien. Heute weiß man nicht nur, daß verschiedene Gastrine (14) (Big

Gastrin = G 34, Little Gastrin = G 17, G 45 etc.) produziert werden, sondern daß Gastrinome auch andere Peptidhormone produzieren können, so z.B. Pancreatisches Polypeptid (= PP) bzw. Zellen, die solches produzieren, zum Teil Insulin bzw. Insulin produzierende Zellen und gelegentlich ACTH.
Es ist auch heute geklärt, daß 5 verschiedene Zellarten Varianten des Zollinger-Ellison-Syndromes verursachen können:

Im Magen sind dies:	G-Zellen-Hyperplasien G-Zellen-Karzinome
Im Pankreas:	D-Zellen-Hyperplasien Inselzell-Tumoren (Adenome oder Karzinome)
andere Lokalisationen:	Karzinome oder Adenome im Duodenum oder Milzhilus

CREUTZFELD (1975) (14) teilt die Gastrinome nach ihrer Ultrastruktur in 4 Typen ein:

1. Tumoren, deren Zellen Sekretgranula enthalten, die typisch für humane antrale G-Zellen sind.
2. Tumoren, deren Zellen typische G-Zellen-Granula und Zellen mit atypischen Sekretgranula enthalten.
3. Tumoren, deren Zellen ausschließlich atypische Sekret-Granula enthalten.
4. Multi-Hormon-produzierende Tumoren mit Zellen, die die charakteristischen Sekretgranula zusätzlicher gastrointestinaler endokriner Zellen besitzen.

In vielen Fällen lagen auch noch Adenome in anderen endokrinen Organen vor (Hypophyse, Parathyreoidea, Nebennierenrinde). Man spricht dann von einer multiplen endokrinen Adenomatose, MEA, z.B. Wermer-Syndrom).

Klinisch äußern sich die klassischen Gastrinome vorwiegend in re-

zidivierenden Ulcera ventriculi/duodeni, manchmal (in ca. 30 %) in wässrigen Diarrhöen und leichten bis mäßigen Steatorrhoen.

Der Nachweis erfolgt mittels RIA-Gastrin (Radioimmunassay) mit oder ohne Sekretin- und Calcium-Infusionstest.

Therapeutisch kommen nur Gastrektomie (totale) bzw. wenn bereits Metastasierung stattgefunden hat (häufig), Dauermedikation mit H_2-Rezeptorenblockern (Cimetidin), gelegentlich Versuche mit Somatostasin in Frage (57, 14).

INSULINOME (Insulin produzierende Tumoren des Pankreas) (14, 106, 107, 87)

Insulinome wurden 1927 von WILDER (107) erstmals beschrieben. Auch hier ist (wie bei den Gastrinomen) die ultrastrukturelle Erscheinungsweise nicht einheitlich.

CREUTZFELD et al. (1973) (14) beschrieben 4 ultrastrukturell verschiedene Typen:

Typ I enthält nur typische ß-Granula
Typ II enthält sowohl typische als auch atypische Granula
Typ III enthält nur atypische Granula
Typ IV enthält praktisch nur atypische Zellen

Nur die sekretorischen Granula von Typ I und II sind ultrastrukturell genau zu definieren, da die Zellen, die atypische Granula besitzen, auch häufig in anderen endokrinen Tumoren zu finden sind, besonders in Gastrinomen und Diarrhoe-auslösenden Tumoren.

Die klinischen Symptome der klassischen Insulinome (= perniziöser

Hyperinsulinismus) bestehen in hypoglykämischen Anfällen und neurovegetativen Beschwerden bei leichteren Anfällen. Bei schweren Anfällen stehen zentralnervöse Symptome wie Verwirrtheitszustände und Konvulsionen im Vordergrund, weshalb sehr häufig die Fehldiagnose einer Psychose gestellt wird (57).

Der Nachweis eines Insulinoms wird auch hier in typischer Weise mit Insulin-spezifischem RIA mit oder ohne Stimulations- oder Suppressionstests geführt.

Die Therapie besteht bei gesicherter Diagnose in einer Tumorextirpation, wobei 2/3 der Tumoren im Korpus und Cauda, 1/3 im Caput lokalisiert sind.
Die Heilungsquote bei chirurgischer Intervention liegen nach WELBOURN et al. (107) bei ca. 90 %.
Kommt eine chirurgische Therapie nicht in Frage, so ist in vielen Fällen der Einsatz des Zytostatikums Streptozotocin als erfolgreich beschrieben worden (107, 14).

VIPOME (Synonym WDHA-Syndrom, Verner-Morrison-Syndrom, pankreatische Cholera) (107)

Die Erstbeschreibung dieses Syndroms durch VERNER und MORRISON 1958 (6, 21, 107) enthielt folgende Leitsymptome:
Wässrige Diarrhoe, Hypokaliämie und Hypo- bzw. Achlorhydrie.
Die Ursache bildeten häufig bereits metastasierende endokrine Pancreastumoren, die VIP (vasoactive intestinal polypeptide) produzieren.
Gelegentlich kommen in diesen Tumoren auch geringe Anteile an GIP-bildenden Zellen vor, weswegen sich die Diagnose mittels RIA nicht nur auf RIA-VIP, sondern auch auf RIA-GIP stützt.
In ca. 50 % der Fälle eines Verner-Morrison-Syndroms bestehen zusätzlich eine Hypercalcämie und eine pathologische Glucosetoleranz.

Therapeutisch kommen hier der Versuch einer Tumorextirpation, bei bereits eingetretener Metastasierung die zytostatische Therapie mit Streptozotocin in Frage (107).

KARZINOIDE

RATZENHOFER trifft hier eine Einteilung nach färberischem Verhalten und Hauptcharakter der Wirkstoffe (94):

I. Argentaffine, 5-HT produzierende Karzinoide
II. Argyrophile Peptid-Karzinoide, die Gastrin, Glucagon und ACTH produzieren können
III. gemischt argentaffin-argyrophile Karzinoide, die zum Teil Peptide bilden können
IV. argyrophobe Karzinoide

Die klassischen argentaffinen Karzinoide haben ihren Sitz im Magen-Darm-Trakt (bevorzugt unteres Ileum und Appendix) sowie im Bronchialbaum und sezernieren in der Hauptsache 5-HT (Serotonin).

Die hervorstechendsten klinischen Symptome (nachfolgend beschrieben) werden allerdings heute Kininen (Kallikrein, Bradykinin) (106) und Substanz P (92) zugeschrieben.

Die Symptomatik besteht in einer anfallsweise auftretenden Verfärbung von Gesicht und Hals (Flush), häufigen Diarrhöen, zu Beginn noch mit spastischer Obstipation abwechselnd, später auftretender Herzinsuffizienz und Trikuspidalinsuffizienz bzw. Pulmonalstenose auf Grund einer Endokard-Fibrose, Heißhungeranfällen mit Spontanhypoglykämien, Tachykardien, z.T. auch Tachypnoe (106, 58).

Der Nachweis wird mittels RIA-Serotonin geführt sowie anhand

von 5-HIES (5-Hydroxyindolessigsäure) im Urin.

Sollte eine Metastasierung noch nicht eingetreten sein, so ist nach chirurgischer Extirpation des Tumors die Prognose günstig.

GLUCAGONOME (Glucagon produzierende Tumoren) (53, 107)

Es handelt sich hier um A_2-Zellen produzierende Tumoren, die bisher sehr selten beobachtet worden sind und die klinischen Symptome eines leichten Diabetes sowie eines nekrolytischen Erythema migrans aufweisen.

Der Nachweis erfolgt durch RIA-Glucagon.

Die Therapie besteht auch hier wieder in (wenn möglicher) chirurgischer Extirpation des Tumors bzw. konservativer Therapie der Dermopathien.
Streptozotocin erwies sich bisher als nicht besonders wirkungsvoll (53).

Seltene Apudome, von denen berichtet wurde (106, 97) sind ein Enteroglucagon produzierender Tumor, der in der Niere gefunden wurde, ein Secretionom sowie PP-Hyperplasien (Pancreatisches Polypeptid) (LARSSON 1975) (59) im endokrinen Pancreas.

Eine weitere Bedeutung erlangen für die Apudome des GEP die ektopischen ACTH-Syndrome, die meist aus Inselzelltumoren des Pancreas und Karzinoiden des Intestinums und des Bronchialbaumes hervorgehen können (106, 97).
Sie verursachen gewöhnlich ein Cushing-Syndrom mit metabolischen Merkmalen wie Hyperkaliämie und Diabetes, die sehr früh auftreten.

Gerade bei den "Oat-cell"-Tumoren, die von den chromaffinen Zellen der Bronchialschleimhaut ausgehen, ist die ektopische ACTH-Produktion mit Cushing-Syndrom häufig beschrieben worden (102).

Die Bedeutung des APUD-Systems erweist sich besonders in der Erklärung der sogenannten "multihormonalen (familiären) Endokrinopathien" (82, 57, 102).
Darunter versteht man einmal, daß ein Tumor mehrere Hormone zu produzieren vermag, dann, daß in einem Organ mehrere endokrine Tumoren unabhängig voneinander entstehen können und schließlich, daß verschiedene endokrine Organe gleichzeitig tumorös in einem Organismus entarten können, wie z.B. beim Wermer-Syndrom (MEA I) (familiäre multiple endokrine Adenomatose), wo gleichzeitig eine Kombination von Zollinger-Ellison-Syndrom, einem Tumor des Hypophysenvorderlappens, der Schilddrüse, der Nebenschilddrüse oder der Nebennierenrinde vorliegen kann.

b) bekannte Krankheitsbilder

(Zusammenfassung zwischen Zellen des GEP und gastrointestinalen Hormonen)

Ein schon lange diskutiertes Problem ist die Frage nach einer Korrelation zwischen gastrointestinalen Hormonen und dem peptischen Ulcus. Diese Frage kann heute zwar nach wie vor nicht sicher entschieden werden, doch haben sich mit der Entdeckung neuer gastrointestinaler Peptide (= Hormonkandidaten) neue Perspektiven ergeben.

Nach CREUTZFELD (13, 109, 15) kommen für das Ulcus pepticum zunächst folgende hormonale Ursachen in Frage:
entweder ein Zuviel an Gastrin oder ein Zuwenig an säuresekretionshemmenden Hormonen. Theoretisch wären hier zu nennen: Sekretin, GIP, VIP und Somatostasin (38, 20).
Am meisten wurde bisher über Gastrin gearbeitet, erstens weil man es gut bestimmen kann und weil es zweitens kausal leicht verständlich ist, da ja Gastrin das säurestimulierende Hormon ist, was sich bei der Pentagastrin- induzierten Säurestimulation und beim Zollinger-Ellison-Syndrom ganz klar zeigt (49, 76).
Als Hinweis auf eine pathogenetische Bedeutung des Gastrins beim peptischen Ulcus wird die gesteigerte Gastrinfreisetzung nach diversen Reizen (Mahlzeit, Insulinhypoglykämie, Scheinfütterung) (13) gewertet. Jedoch war bisher die Zahl der antralen und duodenalen G-Zellen beim Ulcusträger nicht höher als bei Gesunden, und die Serumgastrinspiegel waren trotz einer Hyperacidität im Nüchternzustand eher normal bis allenfalls leicht erhöht (15). Daß das Antrum von Ulcus-duodeni-Patienten nicht größer ist als bei Gesunden, wurde ebenfalls nachgewiesen (51).
Somit kann geschlossen werden, daß dem Gastrin beim Ulcus pepticum keine ätiologische Rolle zukommt (51).

Untersuchungen von CREUTZFELD et al. ergaben, daß auch eine verminderte Sekretion von GIP und Somatostasin keine Rolle bei der Ulcus-Pathogenese spielt (13, 15).

Gesichert ist bis jetzt nur, daß es sich um eine sehr komplexe Regulationskrankheit handelt.

Die Untersuchungen der Arbeitsgruppe von BLOOM et al. aus jüngster Zeit zeigten jedoch, daß bei unveränderten Serumkonzentrationen die Zahl einzelner endokriner Zellen beim Ulcus-Patienten deutlich vermindert war: so fand sich nämlich eine im Mittel etwa fünfzigprozentige Reduktion der Sekretinzellen, Somatostasinzellen und der Motilinzellen (57).

Eine zusätzliche These wird von BARON (zum Mitarbeiterkreis BLOOMs gehörend) ins Feld der Diskussion geführt (3):
Das von ERSPAMER und MELCHIORRI 1973 entdeckte Bombesin (20) ist der einzige bis jetzt bekannte Stimulus zur Freisetzung von antralem Gastrin, das nicht über antrale Säure inhibiert wird. Die einfachste Hypothese für das Entstehen eines Ulcus duodeni sei nach BARON vielmehr, daß die Ulcus-Träger eine Hyperbombesinämie hätten (3).
Obwohl dieses Hormon im menschlichen Plasma noch nicht gemessen wurde, konnte jedoch gezeigt werden, daß in Biopsien vom Duodenum bei Ulcus-duodeni-Patienten 70 % mehr Bombesin-Zellen vorhanden waren als bei Gesunden (3).

Bereits 1977 wies PEARSE (85) darauf hin, daß dem Bombesin eine bedeutende Rolle zukäme und es wegen seiner biologischen Aktivitäten zur Gastrin-CCK-Familie zu rechnen sei. Er forderte gleichfalls die Erforschung der Zusammenhänge zwischen Gastrinomen, die ein Zollinger-Ellison-Syndrom hervorrufen und einem möglichen

Gehalt der Gastrinome an Bombesin (85).

Eine andere Seite zur möglichen Erklärung der Ulcus-pepticum-Genese bilden die Untersuchungsergebnisse von MAIWALD und Mitarbeitern (61, 110, 2, 62).

Sie konnten zeigen, daß kleinmolekulare Eiweißspaltprodukte bzw. deren Abbauprodukte wie Peptide und freie Aminosäuren einen wesentlichen Einfluß auf die Magensekretion haben.
Hierbei spielen vor allem Aminosäuren wie Tryptophan, Tyrosin eine große Rolle, die, vom Magen resorbiert (61, 110), bei entsprechender pH-Einstellung, sekretionshemmend wirken und letztlich durch ihren sympathikotonen Effekt als sogenannte "Vagus-Bremse" wirken (62).
Es konnte auf Grund mehrjähriger Untersuchungen nämlich festgestellt werden, daß endständige Aminosäuren wie Tryptophan und Tyrosin aus dem Chymus durch Proteolyse freigesetzt wurden und in der Magenwand (bzw. endokrin aktiven Zellen) zu Noradrenalin bzw. 5-HT (=Serotonin) synthetisiert wurden und in additiver Wirkung einen verstärkten sympathikotonen Effekt hinsichtlich der Gastrin-induzierten Säureproduktion haben, d.h. es kommt zum Sistieren der Produktion (61, 110).
BAAR konnte an Schleimhautproben von Ulcusträgern nachweisen, daß eine erhöhte Bereitschaft zur Noradrenalinbildung aus l-Tyrosin bei Ulcuskranken vorhanden ist (61).
Noradrenalin und Serotonin wirken nun nicht nur auf die Durchblutungsverhältnisse des Magens in vasokonstriktorischer Hinsicht ein (61), sondern sie sind auch die biogenen Amine aller APUD-Zellen, nachdem sie aus Vorstufen (5-Hydroxytryptophan, DOPA) gebildet und in den spezifischen Sekretgranula der endokrin aktiven Zellen gespeichert wurden. Es wäre zumindest denkbar, daß unter verschiedensten Bedingungen (z.B. pH, Art der Eiweiße, Proteasen) die Sekretions- bzw. Speicherungsphasen der endokrinen Polypeptid-

bildenden Zellen (= APUD-Zellen) und damit die Peptid-Hormon-Freisetzung (z.B. Gastrin, Bombesin) entsprechend reguliert werden. Zumindest ist dem Chymus bzw. der gastralen Proteolyse im Rahmen einer Funktionskette eine entscheidende Bedeutung beizumessen.

HEITZ (1977) (51) bemerkt in einer Arbeit, daß die Sekretion gastrointestinaler Peptide wahrscheinlich generell durch den Inhalt des Magen-Darm-Lumens (Nahrungsbestandteile, Sekretionsprodukte) neutral (cholinergisch) und möglicherweise hormonal reguliert wird. Das morphologische Substrat für eine chemorezeptorische Funktion ist der Kontakt der endokrinen Zellen mit dem Drüsenlumen und deren Ausstattung mit apikalen Mikrovilli (51).
Die gastrointestinalen Peptide ihrerseits greifen in die Regulation der Enzymsekretion, Motilität, des Blutdurchflusses und wahrscheinlich auch der Trophik des Magen-Darm-Traktes und des Pancreas ein (51).
So wurde bereits verschiedentlich über G-Zell-Hyperplasie bei Achlorhydrie infolge atrophischer Fundusgastritis des Magens berichtet (106, 51).
Ebenso liegen eine G-Zell-Hyperplasie bei primärem Hyperparathyreoidismus, bei perniziöser Anämie und bei der Akromegalie vor (51, 106).

Bei adulter Zoeliakie wurde eine hohe Zahl von Sekretin-Zellen (51) bzw. auch eine Vermehrung von EC-Zellen (Serotonin) beobachtet (105, 99, 51), wobei das von den EC-Zellen synthetisierte Motilin für die charakteristischen Tenesmen verantwortlich gemacht wird (105).

Jedenfalls wurde hier eine erhöhte 5-HIES-Ausscheidung nachgewiesen.
AHONEN et al. (51) fanden bei Colitis ulcerosa eine niedrige, bei Colon irritabile hingegen eine hohe Anzahl von EC-Zellen in der Colon-Mucosa.

Neuere Untersuchungen konnten auch zeigen, daß z.B. die Substanz P, ein Peptid mit parakriner und neurokriner Sekretion sowohl beim M. Hirschsprung des Darmes als auch bei der Huntington'schen Chorea des ZNS signifikant erniedrigt ist (57).

Bekannt ist die Auswirkung des Gastrins auf den gastro-oesophagealen Sphinkter, dessen Tonus infolge einer mangelhaften Gastrinfreisetzung erniedrigt ist und deshalb das Beschwerdebild der Reflux-Oesophagitis hervorruft (109).

c) Diagnostik und Therapie mit gastrointestinalen Hormonen

Das Pentagstrin (ein synthetischer Gastrin-Abkömmling) wird bereits seit einigen Jahren in der Magenfunktionsdiagnostik eingesetzt (maximale Säuresekretion = Parietalzellmasse) zur Abklärung folgender Krankheitsbilder: (109, 12)

Ulcus-Krankheiten (Ulcus ventriculi et duodeni)
atrophische Gastritis
perniziöse Anämie
Funktionsprüfung des unteren Oesophagussphinkters

Das Sekretin wird beim Provokationstest für das Zollinger-Ellison-Syndrom (zusammen mit CCK) eingesetzt und als Test für die exokrine Pankreasleistung (109) herangezogen, ebenfalls das Glukagon als Provokationstest für das Zollinger-Ellison-Syndrom.

Das Cholecystokinin/Pankreozymin (CCK) wird zur Überprüfung des Gallenwegssystems, des Pancreas und der Dünndarmmotilität bei Röntgenbreipassage verwendet (19, 109).

Die größte Bedeutung auf diagnostischem Gebiet kommt heute den radioimmunologischen Bestimmungen der Serumkonzentrationen der gastrointestinalen Peptide zu, wobei vorwiegend endokrin-aktive Tumoren (Apudome) des Gastrointestinaltraktes präoperativ diagnostiziert werden können (57, 37).

In therapeutischer Hinsicht kommt in Zukunft mit zunehmender Erforschung der physiologischen Wirkungen und Regelkreismechanismen den gastrointestinalen Peptiden die größte Bedeutung zu.

Wie sehr sich jedoch die Verzahnung der synergistischen und antagonistischen Eigenschaften der Peptidhormone als undurchschaubar erwies, zeigte die Entwicklung eines Medikamentes, eines Gastrin-Rezeptor-Antagonisten, zur Therapie der Ulcuskrankheiten. Es erwies sich als weitgehend wirkungslos (16).

Der therapeutische Einsatz steckt auch heute noch zweifellos in den Anfängen. Da die gastrointestinalen Peptide nur eine sehr kurze Halbwertszeit haben, setzt eine vernünftige Therapieentwicklung geeigneter Depot-Präparate, eine gute Verträglichkeit und eine Zulassung als unschädliches, wirksames und von Interaktionen freies Mittel voraus (16, 89, 38).

Das Sekretin wurde bereits bei ersten Studien auf Grund seiner biologischen Wirkungen (Hemmung der Magensaftsekretion, Anregung der pancreatischen Bicarbonat-Produktion) zur Therapie des Ulcus duodeni eingesetzt (19, 57).

Bei persistierenden Ulcusblutungen peptischer Genese, bei denen eine operative Therapie wegen Alters des Patienten oder des schlechten Allgemeinzustandes nicht angezeigt ist, hat sich das Somatostasin dem Cimetidin (H_2-Rezeptorenblocker) eindeutig als

überlegen gezeigt (56, 57).
Der therapeutische Effekt wird auf eine Hemmung der Magensäurestimulation, der Pepsinsekretion und der Gastrinfreisetzung zurückgeführt (20, 85).
Zum anderen ist die intravenöse Applikation von Somatostasin bei akuten Pancreatitiden und der klinischen Symptomatik des Karzinoids angezeigt (57, 38).

CCK oder das wirkungsgleiche Peptid Caerulein werden auf Grund ihrer die Motilität des gesamten Darmes stimulierenden Fähigkeit für die Behandlung des paralytischen Ileus diskutiert; Sekretin oder Glukagon aufgrund ihrer Eigenschaften, den unteren Oesophagussphinkterdruck zu senken, zur Behandlung der Dysphagie bei der Achalasie (12).

d) Kombinationen zu Veränderungen im ZNS

In den letzten 4 Jahren ist die Anzahl der gastrointestinalen Peptide (echte Hormone und Hormonkandidaten) auf etwa 40 angewachsen (85, 37).

Aufsehenerregend war dann die Entdeckung sowohl von 'big' als auch 'little' Gastrin (G 34, G 17) in der Hypophyse und im Liquor cerebrospinalis (38, 100, 111).

Durch Immunfluoreszenz und Immunhistochemie wurden weitere Hormone des gastroenteropancreatischen Systems (GEP) in verschiedenen Arealen des Gehirns lokalisiert; nämlich CCK, dessen Konzentration am höchsten im Cortex ist (101) sowie CCK und CCK-like Peptiden im Hypothalamus (18).

Bei Neurotensin und Bombesin waren die Konzentrationen ebenfalls im Hypothalamus am größten.

Substanz P war eines der ersten Peptide, das sowohl im Gehirn als auch im Darm gefunden wurde. Normalerweise in den EC (enterochromaffinen) Zellen des Darmes vorhanden, ließ es sich auch in Zellkörpern, Axonen und Synaptosomen lokalisieren (5, 52).

Die Verwirrung war aber erst vollständig, als normalerweise im Gehirn nachgewiesene Endorphine und Enkephalin im Darm, sowie Prostaglandine im Gehirn entdeckt werden konnten (111, 36, 91).

BLOOM und POLAK stellten 1978 eine vorläufige Liste von Peptiden auf, die sowohl im Gehirn als auch im Gastrointestinaltrakt vorhanden sind (5):

Tabelle 6:

Substanz P
Somatostasin
VIP (vasoactive intestinal peptide)
Enkephalin
Bombesin
Neurotensin
CCK (Cholecystokinin)
Gastrin

Es ergeben sich damit drei Hauptwege, nach denen ein hormonales Peptid agieren kann (BLOOM 1978) (5):

1. als peptiderger Neurotransmitter
2. als eine lokale parakrine Substanz
3. als zirkulierendes Hormon

Einigen gastrointestinalen Hormonen spricht man bereits heute eine eindeutige Neurotransmitterfunktion zu, nämlich CCK und Gastrin (111).

Letztlich ist die Bedeutung der gewonnenen Befunde noch unklar und die Untersuchungen werden sich sicherlich über Jahre hinweg erstrecken. Offensichtlich bestehen zwischen dem zentralen Nervensystem und dem Gastrointestinaltrakt nicht nur nervale Verbindungen. Deswegen wurde auch der Begriff "Hirn-Darm-Achse" vorgeschlagen (38).

Ein interessanter Aspekt in der Pathogenese der Adipositas ergibt sich aus der Tatsache, daß eine Reihe von gastrointestinalen Hormonen (VIP, Sekretin, Glukagon) auch den Stoffwechsel von Leber und Fettgewebe zu beeinflussen vermögen. Es liegt die Vermutung nahe (55, 101), daß dieser Hormonklasse eine wesentliche Bedeutung in der Regulation von Energiezufuhr, Energiespeicherung und Energieverwertung zukommt.
Tierexperimentell gesichert erscheint inzwischen die Rolle von CCK. Die CCK-Spiegel im Gehirn sind enorm hoch und übertreffen die Konzentrationen anderer Peptidhormone im ZNS um das 10-100fache (111, 101). Das CCK hemmt die Nahrungsaufnahme bei Tier und Mensch (111). So waren bei Untersuchungen die CCK-Spiegel im ZNS von adipösen Mäusen signifikant niedriger als bei schlanken Kontrolltieren (101). Dies rechtfertigt die Vorstellung, daß CCK an der Appetitregulation einen maßgeblichen Anteil hat (STRAUS & Yalow) (111, 55).

Andere Untersuchungen ergaben bei der Chorea Huntington eine signifikante Erniedrigung von Substanz P (91, 57, 101). Normalerweise finden sich nämlich in der pars reticularis der Substantia nigra hohe Spiegel sowohl an GABA (Gamma-Amino-Buttersäure) als auch an

Substanz P.

Bei Parkinson-Patienten fand man die Konzentration von Serotonin, Noradrenalin und Dopamin in den Basalganglien vermindert (110). Dabei wäre überlegenswert, ob es sich dabei um die biogenen Amine von spezifischen Peptid-bildenden Zellen bzw. Syntheseorten (z.B. Synaptosomen) (nach Art des APUD-Systems) handelt oder ob bereits den Aminen eine Transmitterfunktion zuzusprechen ist, was nach heutigen Kenntnissen eher anders erscheint (52, 101).

V. DISKUSSION

1. DISKUSSION DER LITERATURSAMMLUNG

Zur Erstellung der Literatursammlung wurde in erster Linie der Index medicus, dann der DIMDI herangezogen, wobei nach folgenden Gesichtspunkten vorgegangen wurde: Aufsuchen der Originalarbeiten von HEIDENHAIN, SCHMIDT, CIACCIO, MASSON, ERSPAMER, VIALLI, FEYRTER und PEARSE im Autorenregister. Von den Arbeiten ERSPAMERs und PEARSE' mußten bereits vor dem Bestellen nicht relevante Arbeiten selektiert werden. Weitere Arbeiten wurden nach folgenden Schlüsselwörtern aufgesucht: enterochromaffine Zellen (System), APUD-Zellen, Apudome, gastrointestinale Hormone, endokrine Zellen, Peptid-Hormone.

Es wurde nachfolgend versucht, eine Zusammenschau von endokrinen Zellen und gastrointestinalen Hormonen zu gewinnen, indem Übersichtswerke wie "Gut Hormones" (BLOOM), "Intestinale Hormone" (WANNAGAT) und "Origin, chemistry, physiology and pathophysiology of the gastrointestinal hormones" beschafft wurden. Als spärlicher Literaturüberblick über die Kenntnisse von den endokrinen (gelben oder enterochromaffinen) Zellen bis 1936 wurde eine Arbeit von PATZELT herangezogen.
Da die vorliegende Arbeit zuerst auf die Anfänge der Entdeckung und Beschreibung endokriner Zellen bezogen war, mußten auch italienische und französische Literaturstellen bearbeitet werden. Diese mußten übersetzt werden, was z.T. ein zeitraubendes Verfahren darstellte, da die Übersetzer die Terminologie nicht verstanden.

Zur Darlegung der Auffassung der Originalautoren mußte schließlich eine Synopse von Literaturstellen getroffen werden, in welchem Zeitraum sie sich mit den Lehrmeinungen der endokrinen Drüsen

ein System geschaffen hatten.

Von diesem Thema abweichende Arbeiten konnten nicht berücksichtigt werden.

Bei der Abhandlung der Punkte II/5 und 6 waren wegen der zeitlich parallel zueinander laufenden Forschungen von ERSPAMER und FEYRTER Entscheidungen dahingehend zu treffen, daß FEYRTER wegen seines umfassenden heute noch gültigen Konzepts vorgezogen wurde, da dieses ein in sich geschlossenes System bildet. Bei ERSPAMER wurde schließlich wegen seiner verschiedenartigen Forschungen eine von ihm veröffentlichte Zusammenschau herangezogen (Handbuch der experimentellen Pharmakologie über 5-HT).

Die Arbeiten von PEARSE machten es fast unmöglich, den Beginn der ersten Ansatzpunkte zu seinem Konzept zu eruieren, desgleichen mußten PEARSE' eigene Ergebnisse immer von denen anderer Autoren (auch z. T. aus seinem Mitarbeiterteam) getrennt werden. In späteren Veröffentlichungen von PEARSE griff dieser auch auf die Erkenntnisse FEYRTERs und ERSPAMERs zurück.

Im wesentlichen wurde versucht, die charakteristischen Erkenntnisse der jeweiligen Autoren herauszustellen und gegenüberzustellen, ungeachtet der Tatsache, daß auch rein zeitlich bei diesen Forschungsarbeiten keine klare Trennung gezogen werden konnte, da sich sowohl Kenntnisse als auch histologische Techniken überschnitten.

Am deutlichsten zeigte sich das bei den Arbeiten PEARSE', der in relativer Unkenntnis der Forschungsarbeiten FEYRTERs zu Beginn seiner APUD-These mangels deutschem Sprachverständnis erst durch eine Arbeit RATZENHOFERs wesentliche Übereinstimmungen mit seinen eigenen Auffassungen erkannte (84).

2. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

a) Das Wesentliche der Entdeckung HEIDENHAINs

Die Erstbeschreibung der Haupt- und Belegzellen sowie in der Nähe von Belegzellen entdeckter andersgestaltiger Zellen, deren Bedeutung HEIDENHAIN 1870 noch nicht erfassen konnte, stellte den Beginn in der Erforschung endokriner Zellen des Gastrointestinaltraktes dar. Eine Kenntniserweiterung setzte auf histologischem Gebiet in dieser Hinsicht erst um die Jahrhundertwende ein.

b) Wertung der Betrachtungen SCHMIDTs, CIACCIOs und MASSONs

SCHMIDT und CIACCIO hatten im Gegensatz zu HEIDENHAIN bessere histologische und lichtmikroskopische Methoden zur Verfügung. SCHMIDT erarbeitete bereits erste morphologische Unterschiede dieser Zellen und setzte sie wegen ihrer Chromaffinität zu anderen chromaffinen Elementen, wie Sympathicus und Paraganglien. in Beziehung.

CIACCIOs Beobachtungen zeichneten sich dadurch aus, daß er in diesen Zellen kleine, dicht gedrängte Körnchen beschrieb, die verschiedenartiges Färbeverhalten zeigten. Auf Grund der Chromierbarkeit dieser Körnchen und wegen ihres Vorkommens im Magen-Darm-Trakt prägte er den bis heute noch verwendeten Begriff "enterochromaffine Zellen". Allerdings konnte sich seine Vermutung, daß diese Zellen Adrenalin enthielten oder absonderten, nicht behaupten. MASSONs Verdienst war es zunächst, die Versilberbarkeit dieser Körnchen als "Argentaffinität" in die Literatur eingehen zu lassen. Als erster Autor vermutet er in der Gesamtheit dieser Zellen eine Art "endokrine Drüse", da diese über den ganzen Darm verstreut lagen und wegen ihrer basalen Lage Kontakt zu Blutgefäßen haben

könnten. Er erkannte ebenso die Bedeutung dieser Zellen darin, daß von ihnen Tumoren (Karzinoide) durch "bourgeonnement" (Absprossung nach innen) ausgehen können.

c) Die Bewertung der Aussagen FEYRTERs vor dem Hintergrund der Untersuchungen SCHMIDTs, CIACCIOs und MASSONs

FEYRTER waren alle bis zu dem Beginn seiner eigenen Forschungen vorhandenen Tatsachen über diese Zellen bereits bekannt, als er die These vorbrachte, daß die "Hellen Zellen" (wie er sie benannte) des Pancreasgangsystems ebenso endokrine Zellen seien wie die schon bekannten Langerhans'schen Zellen des endokrinen Anteils des Pankreas. Da jedoch alle anderen von ihm entdeckten Zellen der verschiedensten Organlokalisationen bei gleicher Kern-Plasma-Färbung dieselben Charakteristika zeigten, mußten diese seiner Meinung nach ebenso eine endokrine Funktion besitzen. Er beschrieb diese "Hellen Zellen" allerdings mit der Akribie des Anatomen/Pathologen in verschiedenen morphologischen Zuständen.

Eine wesentliche Entdeckung war das Phänomen der "Endophytie" (dem Absprossen dieser Zellen in die Tiefe), das gegenüber dem von MASSON beschriebenen "bourgeonnement" eine präzisere Aussage und Erklärung über die Entstehung von Geschwülsten erlaubte, denn FEYRTER konnte nachweisen, daß sich von solchen in die Tiefe absprossenden Zellen Inselzelladenome und Karzinoide entwickelten.

Das Bedeutsame der Forschungen FEYRTERs bestand darin, die

Gesamtheit der Hellen Zellen" zu einem diffus disseminierten endokrinen Organ zusammenzufassen. Unter diesem Oberbegriff ("Helle-Zellen-System") konnte er auch die "Gelben Zellen" SCHMIDTs und die "enterochromaffinen Zellen" CIACCIOs, ERSPAMERs und VIALLIs mit einbeziehen.

Eine weitere Beobachtung FEYRTERs war die Entdeckung der als Parakrinie" bezeichneten Fähigkeit benachbarter Zellen, sich gegenseitig zu beeinflussen. In Ansätzen war auch der Hinweis auf eine "Neurokrinie" beschrieben worden. Mit ALTMANN diskutierte er die Möglichkeit einiger Zellen, eine chemorezeptorische Funktion zu erfüllen, was gerade heute für eine große Zahl an bereits bekannten und als "Chemitter" (38) (chemical transmitter) vorgeschlagenen Peptiden zutrifft. Eine weitreichende Entdeckung bestand auch in der Unterscheidung verschiedener Zelltypen nach Reife- und Funktionszuständen.

d) Bedeutung der Arbeiten ERSPAMERs und VIALLIs

VIALLIs und besonders die Arbeiten ERSPAMERs stellen die direkte Fortsetzung der Untersuchungen über die enterochromaffinen Zellen dar, wie sie von CIACCIO bis zu deFILIPPI (1929) reichten. ERSPARMERs Klassifikation des enterochromaffinen Zellsystems ging zunächst von histochemischen und lichtmikroskopisch erfaßbaren Kriterien aus, denn er begann das System in folgendem Sinn aufzubauen: 1. die typische enterochromaffine Zelle, 2. die präenterochromaffine Zelle, 3. argentophile Zellen, 4. helle, nicht argentophile Zellen.
ERSPAMERs Verdienst war es, diese Zellen in vergleichend-anatomischer Sicht bei verschiedenen Tierarten zu suchen und nachzu-

weisen. So sei z.B. am Rande bemerkt, daß er eines der heute bedeutsamsten Peptide, das Bombesin, 1973 in der Haut des Frosches entdeckte, das bereits in der Erforschung der gastrointestinalen Hormone eine große Rolle spielt (78). Relativ früh (1933) bereits nahmen auch ERSPAMER und VIALLI aufgrund der zumeist basalen Lage der enterochromaffinen Zellen und ihrer Nachbarschaft zu Blutgefäßen, unabhängig von FEYRTER, ebenso eine endokrine Funktion dieser an. Sie mutmaßten, daß die Granula der EC wegen verschiedener chemischer Färbungsverhalten ein ganz spezifisches Hormon enthalten müßten und bezeichneten es als "Enteramin". Nach jahrelangen pharmakologischen Versuchen gelangen ERSPAMER und ASERO 1952 die Identifikation des Enteramins als 5-Hydroxytryptamin. Mithin gilt ERSPAMER das Verdienst, den Beweis für eine endokrine Funktion der enterochromaffinen Zellen erbracht zu haben.
In der Folgezeit, bis in die 1960er Jahre, erprobte ERSPAMER die Wirksamkeit des 5-Hydroxytryptamins auf lebende Organismen. Seine zahlreichen pharmakologischen Untersuchungen mit 5-HT gingen in die Geschichte der Pharmakologie ein.

e) Bedeutung der Arbeiten von PEARSE et al.

Mit zunehmendem Zuwachs an Erkenntnissen der Histochemie, als einer deren Erweiterer auch PEARSE gilt (67), waren bereits Möglichkeiten gegeben, Daten über endokrin aktive Zellen zu sammeln. Mit der Entwicklung des Elektronenmikroskops und spezieller Verfahren (Semidünnschnitt, Radioimmunassay, etc.) und einer Reihe bereits bekannter Hormone fehlten zu PEARSE' entscheidenden Entwicklungen nur noch die zelluläre Lokalisation der Hormone, als einer deren erstes er ACTH, später das Calcitonin entsprechend endokrinen Zellen zuordnete, bevor er sich in den darauffol-

genden Jahren den gastrointestinalen Hormonen zuwandte.

Das bahnbrechende Konzept seines 1966/68 entwickelten, ultrastrukturell und cytochemisch fundierten APUD-Systems hat mit Erweiterungen bis heute noch Gültigkeit.
Die Erkenntnis, daß endokrin aktive Zellen Aminvorstufen inkorporieren und zu biogenen Aminen umsetzen und Peptide von Hormoncharakter bilden, hatte eine Fülle an Entdeckungen von Peptiden (echten Hormonen und Hormonkandidaten) zur Folge, an deren Entdeckung und Erforschung PEARSE et al. einen maßgeblichen Anteil hatten.

Weitere wegweisende Entdeckungen waren die ultrastrukturellen Eigenheiten der Neurokrinie, Neuroendokrinie, Exokrinie und die Unterteilung in ein zentrales und peripheres neurosekretorisches System, was durch dieheute postulierten und z.T. bereits bestätigten peptidergen Transmitter im GEP und ZNS ("Hirn-Darm-Achse") besonders verständlich wird. Es gelangen PEARSE und seinem Forscherteam ebenfalls in vielfacher Hinsicht, aus endokrinen Zellen Peptide zu gewinnen und entsprechenden endokrinen Zellen zuzuordnen. Die Arbeiten von PEARSE et al. zur Phylo- und Ontogenese der endokrinen Zellen konnten zeigen, daß APUD-Zellen neuroektodermaler Herkunft - wenigstens zu einem großen Teil - sind. Die Bedeutung des APUD-Systems liegt aber nun nicht nur darin, daß es das in den letzten Jahren (von ihm miterforschte) gleichzeitige Vorkommen von Peptiden im Gastrointestinaltrakt und im Nervensystem erklärt, sondern auch das Phänomen der multihormonalen Endokrinopathien begreiflich macht.
Bereits im Zeitraum 1969 - 1974 beschäftigten sich PEARSE et al. mit der Erforschung der APUD-Zell-Geschwülste (Apudome) und anderer Krankheiten im Gastrointestinaltrakt, die im Zusammenhang mit endokrin aktiven Zellen zu sehen sind und lieferten in den darauffolgenden Jahren wesentliche Beiträge bei der Erstellung einheitlicher Nomenklaturen der APUD-Zellen, die in der Wiesbadener, später der Lausanner Nomenklatur ihren Niederschlag fanden.

VI. ALLGEMEINE ZUSAMMENFASSUNG

Aufgrund einer Literaturübersicht wird dargelegt, worin die wesentlichen Befunde bzw. erweiterten Kenntnisse über das heute als APUD-Zellsystem bezeichnete diffuse neuroendokrine Organ bestehen.

Die Arbeiten beteiligter Untersucher sind chronologisch erfaßt, in ihren Besonderheiten ausgewertet und hinsichtlich der Beiträge verglichen worden.

Herrn Professor Dr. med. L. Maiwald möchte ich für die Überlassung des Themas sowie den jederzeit freundlich erteilten Rat bei der Durchführung der Arbeit besonders herzlich danken.

Herrn Professor Dr. med. K. Kochsiek möchte ich meinen Dank für die Übernahme des Korreferates aussprechen.

Für die Übersetzung der italienischen und französischen Literaturstellen danke ich besonders meinem Vater und Herrn Franz Stanek.

Für stilistische Hinweise und Ratschläge danke ich Herrn Norbert Fleischmann und Herrn Josef Niebler sehr herzlich.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1 ALTMANN, H.W.:
Die parafollikuläre Zelle der Schilddrüse und ihre Beziehungen zu der Gelben Zelle des Darmes.
Beitr. path. Anat. 104 (1940) 419

2 BAAR, H.:
Noradrenalinbildung aus 1-Tyrosin in der menschlichen Magenschleimhaut.
Inaug. Diss., Med. Fakultät, Universität Würzburg (1978)

3 BARON, J.H.:
Pathophysiology of duodenal ulcer.
in: BLOOM, S.R.: Gut Hormones.
Churchill-Livingstone, Edinburgh - London - New York (1978) 613

4 BARTER, R., A. G. E. PEARSE:
Mammalian enterochromaffin cells as the source of serotonin (5-hydroxytryptamine).
J. Path. Bact. 69 (1955) 25

5 BLOOM, S.R., J.M. POLAK:
Gut hormone overview.
in: BLOOM, S.R.: Gut Hormones.
Churchill-Livingstone, Edinburgh-London-New York (1978) 3

6 BLOOm, S.R.:
VIP and watery diarrhoea.
in: BLOOM, S.R.: Gut Hormones.
Churchill-Livingstone, Edinburgh-London-New York (1978) 583

7 BROWN, M., J. RIVIER, R. KOBAYASHI, W. VALE:
Neurotensin-like and bombesin-like peptides:
CNS distribution and actions.
in: BLOOM, S.R.: Gut Hormones.
Churchill-Livingstone, Edinburgh-London-New York
(1978) 550

8 BUCHAN, A.M., J.M. POLAK, S. SULLIVAN, S.R.BLOOM, M. BROWN, A.G.E. PEARSE:
Neurotensin in the gut.
in: BLOOM, S.R.: Gut Hormones.
Churchill-Livingstone, Edinburgh-London-New York
(1978) 544

9 CIACCIO, C.:
Sopra speciale cellule granulose delle mucosa intestinale.
Arch. ital. Anat. Embriol. 6 (1807) 482

10 CLARA, M., F. CANAL:
Histochemische Untersuchungen an den Körnchen in
den basalgekörnten Zellen des Darmepithels.
Zeitschr. f. Zellforsch. 15 (1932) 801

11 CREUTZFELD, W.R., A. GREGORY, M.J. GROSSMAN, A.G.E. PEARSE:
Orgin, chemistry, physiology, and pathophysiology
of the gastrointestinal hormones.
Schattauer Verl. Stuttgart (1970)

12 CREUTZFELD, W.:
Die klinische Bedeutung gastrointestinaler Hormone.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 80 (1974) 330

13 CREUTZFELD, W.:
Gastrointestinale Endokrinologie.
Verh. dtsch. Ges. Path. 61
Gustav-Fischer-Verlag Stuttgart (1977)

14 CREUTZFELD, W., R. ARNOLD, H. FRERICHS:
Insulinomas and gastrinomas.
in: BLOOM, S.R.: Gut Hormones.
Churchill-Livingstone; Edinburgh-London-New York
(1978) 589

15 CREUTZFELD, W.:
Pathogenetische Bedeutung gastrointestinaler Hormone.
in: Intestinale Hormone (Edited by Leo Wannagat)
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1979) 46

16 DEMLING, L.:
Therapie mit gastrointestinalen Hormonen.
in: Intestinale Hormone (Edited by Leo Wannagat)
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1979) 54

17 DOCKRAY, G.J.:
Evolutionary relationships of the gut hormones.
Fed. Proc. 38 (No. 9) (1979) 2295

18 DOCKRAY, G.J.:
Cholecystokinin-like peptides in brain.
in: BLOOM, S.R.: Gut Hormones.
Churchill-Livingstone; Edinburgh-London-New York
(1978) 530

19 DOMSCHKE, W.:
Bedeutung der gastronintestinalen Hormone für die
gastroenterologische Praxis.
Fortschr. Med. (1978) 739

20 DOMSCHKE, W., S. DOMSCHKE:
Neue Aspekte gastrointestinaler Hormone.
Fortschr. Med. 95 (1977) Nr. 14, S. 967

21 EBEID, A.M., J. E. FISCHER:
VIP and watery diarrhoea.
in: BLOOM, S.R.: Gut Hormones.
Churchill-Livingstone; Edinburgh-London-New York
(1978) 574

22 ERSPAMER, V., M. VIALLI:
Cellule enterocromaffini e cellule basigranulose acidofile nei vertebrati.
Ztschr. f. Zellforsch. u. mikr. Anat. 19 (1933) 743

23 ERSPAMER, V.:
Die enterochromaffinen Zellen der Gallenwege in normalen und pathologischen Zuständen (nach Untersuchungen beim Menschen und bei Säugetieren)
Virch. Arch. path. Anat. 297 (1936) 70

24 ERSPAMER, V.:
Caratteristiche delle cellule enterocromaffini tipiche e delle cellule preenterocromaffini argentofile.
Anat. Anz. 86 (1938) 379

25 ERSPAMER, V.:
Il sistema enterocromaffine e suoi rapporti con il sistema insolare.
Ztschr. Anat. Entwickl.-Gesch. 109 (1939) 586

26 ERSPAMER, V., M. VIALLI:
Considerazioni sul sistema enterocromaffine
(A proposito di una recente monografia di Feyrter)
Zschr. f. Zellforsch. Abt. A. 29 (1939) 487

27 ERSPAMER, V.:
Pharmakologische Studien über Enteramin I.
Über die Wirkung von Acetonextrakten der Kaninchenmagenschleimhaut auf den Blutdruck und auf isolierte überlebende Organe.
Arch. exp. Path. u. Pharm. 196 (1940) 343

28 ERSPAMER, V.:
Identification of Octopamine as l-p-Hydroxyphenylethanolamine.
Nature (Lond.) 169 (1952) 375

29 ERSPAMER, V., B. ASERO:
Identification of enteramine, the specific hormone of the Enterochromaffine cell system, as 5-hydroxytryptamine.
Nature (Lond.) 169 (1952) 800

30 ERSPAMER, V.:
Physiologische Bedeutung des Enteramins.
Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 218 (1953) 92

31 ERSPAMER, V.:
Observations of the fate of indolealkylamines in the organism.
Journ. Physiol. (Lond.) 127 (1) (1955) 118

32 ERSPAMER, V.:
Recent research in the field of 5-HT and related indolealkylamines.
Fortschr. Arzneimitt.-Forsch. 3 (1961) 151

33 ERSPAMER, V.:
Peripheral physiological and pharmacological actions of indolealkylamines.
in: Handb. d. exp. Pharmakologie, Vol. XIX
Springer Verlag, Berlin (1966) 298 (Gastrointestinal tract)

34 ERSPAMER, V.:
Occurence of indolealkylamines in nature.
in: Handb. d. exp. Pharmakologie, Vol. XIX
Springer Verlag Berlin (1966) 132

35 FELDBERG, W., C.C. TOH:
Distribution of 5-hydroxytryptamine (serotonin, enteramine) in the wall of the digestive tract.
Journ. Physiol. (Lond.) 119 (1953) 352

36 FELDBERG, W.:
Pharmacology of the central actions of endorphins.
in: BLOOM, S.R.: Gut Hormones.
Churchill-Livingstone; Edinburgh-London-New York (1978) 495

37 FEURLE, G.E.:
Fortschritte auf dem Gebiet der gastrointestinalen Hormone.
Der Internist 17 (1976) 129

38 FEURLE, G.E.:
Gastrointestinale Hormone
Med. Klin. 74 (1979) 121

39 FEYRTER, F.:
Über diffuse endokrine epitheliale Organe
J.A. Barth, Leipzig (1938)

40 FEYRTER, F.:
Über diffuse endokrine epitheliale Organe
Zentralbl. inn. Med. 59 (1938) 545

41 FEYRTER, F.:
Über die These von den peripheren endokrinen Drüsen.
Wiener Z. inn. Med. 27 (1946) 9

42 FEYRTER, F.:
Zum Begriff der Helle-Zellen-Systeme.
Frankf. Zschr. f. Path. 63 (1952) 259

43 FEYRTER, F.:
Über die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen des Menschen.
W. Maudrich, Wien (1953)

44 FEYRTER, F.:
Über das bronchiale und das pulmonale Karzinoid.
Über die bronchiale und pulmonale Mikrokarzinoidose.
Wien. Klin. Wschr. 72 (1960) 386

45 FEYRTER, F.:
Die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen.
in: Kaufmann-Staemmler: Lehrbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie. 11. + 12. Aufl. Band 1
Walter de Gruyter & Co., Berlin (1969) 653

46 FORSSMANN, W.G., V. HELMSTAEDTER:
Die Ultrastruktur der endokrinen Zellen des GEP-Systems.
in: Intestinale Hormone (edited by Leo Wannagat)
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1979) 15

47 GOULD, V.E.:
Neuroendocrinomas and neuroendocrine carcinomas: APUD cell system neoplasmas and their aberrant secretory activities.
Pathol. Annu. 12 (PT 2) (1978) 33

48 HAVERBECK, B., J.D. DAVIDSON:
Serotonin and the gastrointestinal tract.
Gastroenterology 35 (1958) 570

49 HAYES, J.R., J. ARDILL, K.D. BUCHANAN:
Gastrin in duodenal ulceration.
in: BLOOM, S.R.: Gut Hormones.
Churchill-Livingstone; Edinburgh-London-New York
(1978) 624

50 HEIDENHAIN, R.:
Untersuchungen über den Bau der Labdrüsen.
Arch. Mikr. Anat. Forsch. 6 (1870) 368

51 HEITZ, Ph.:
Endokrines System des Magendarmtraktes und der
Respirationsorgane.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 61
Gustav-Fischer-Verlag Stuttgart (1977) 24

52 HÖKFELT, T., M. SCHULTZBERG, O. JOHANNSON,
A. LJUNGDAHL, L. ELFVIN, R. ELDE, L. TERENIUS,
G. NILSSON, S. SAID, M. GOLDSTEIN:
Central and peripheral peptide producing neurons.
in: BLOOM, S.R.: Gut Hormones.
Churchill-Livingstone; Edinburgh-London-New York
(1978) 423

53 HOLST, J.J.:
Glucagonomas.
in: BLOOM, S.R.: Gut Hormones.
Churchill-Livingstone; Edinburgh-London-New York
(1978) 599

54 JAFFE, B.M., J.M. KELLUM, D.F. KOPEN, L. STECHENBERG:
Release and physiologic action of serotonin.
in: BLOOM, S.R.: Gut Hormones.
Churchill-Livingstone; Edinburgh-London-New York (1978) 515

55 KATHER, H., B. SIMON:
Neue Aspekte in der Pathogenese der Fettsucht.
Deutsches Ärzteblatt Hft. 16 (1980) 1031

56 KAYASSEH, L., U. KELLER, K. GYR, G.A. STALDER, M. WALL:
The Lancet Nr. 8173, 19.4.80, S. 844

57 KLAPDOR, R.:
Neuere Erkenntnisse über die gastrointestinalen Hormone.
Musik und Medizin Nr. 10 (1979) 19

58 KNEZEVIV, M., St. KNEZEVIC-KRIVAK, R. RODE:
Beitrag zur Kenntnis des Verhaltens der enteroendokrinen Zellen bei den Karzinomen des Magens und des Duodenums.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 61
Gustav-Fischer-Verlag Stuttgart (1977) 93

59 LARSSON, L.-I.:
PP-producing and mixed endocrine pancreatic tumours.
in: BLOOM, S.R.: Gut Hormones.
Churchill-Livingstone; Edinburgh-London-New York (1978) 605

60 LE DOUARIN, N.M.:
The embryological origin of the endocrine cells associated with the digestive tract: Experiental analysis based on the use of a stable cell marking technique.
in: BLOOM, S.R.: Gut Hormones.
Churchill-Livingstone; Edinburgh-London-New York (1978) 49

61 MAIWALD, L.:
Funktionelle Bedeutung der gastralen Proteolyse.
Med. Klin. 74 (1979) 1569

62 MAIWALD, L. RIES, W., TURNER, F.:
Beziehungen zwischen Proteolyse und neurovegetativer Steuerung der Magenfunktion.
Verh. dtsch. Ges. f. inn. Med. 61 (1975) 1241

63 MASSON, P.:
La glande endocrine de l'intestine chez l'homme.
C. R. Acad. Sci. Paris 158 (1914) 59

64 MYREN, J.:
Acid secretion in duodenal ulcer.
in: BLOOM, S.R.: Gut Hormones.
Churchill-Livingstone; Edinburgh-London-New York (1978) 620

65 PATZELT, V.:
Der Darm: (Nr. 7): Die gelben oder basalgekörnten Zellen. in: Möllendorf: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen
Band 5, Teil 3 (1936) 137

66 PEARSE, A.G.E.:
5-hydroxytryptophan uptake by dog thyroid C-cells and its possible significance in polypeptide hormone production.
Nature 211 (1966) 598

67 PEARSE, A.G.E.:
Histochemistry-Theoretical and Applied
J. & A. Churchill, London; 2nd edition (1961) 641

68 PEARSE, A.G.E., E. O. RIECKEN:
Histology and cytochemistry of the cells of the small intestine, in relation to absorption.
Brit. Med. Bull. 23 (1967) 217

69 PEARSE, A.G.E., A.F. CARVALHEIRA:
Cytochemical evidence for an ultimobranchial origin of rodent thyroid C cells.
Nature (Lond.) 214 (1967) 929

70 PEARSE, A.G.E., A.F. CARVALHEIRA, U. WELSCH:
Cytochemical and ultrastructural observations on the argentaffin and argyrophil cells of the gastro-intestinal tract in mammals, and their place in the APUD series of polypeptide secreting cells.
Histochemie 14 (1968) 33

71 PEARSE, A.G.E.:
The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embrylogic, physiologic and pathologic impilications of the concept.
Journ. Histochem. 17 (1969) 303

72 PEARSE, A.G.E.:
Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial C cells and calcitonin.
Proc. Roy. Soc. B 170 (1968) 71

73 PEARSE, A.G.E.:
Gastric enzyme histochemistry with special reference to amine precursor uptake and the secretion of polypeptides.
in: The physiology of gastric secretion
Oslo, Universitetsforlaget (1968) 92

74 PEARSE, A.G.E.:
The endocrine polypeptide cells of the APUD series (structural and functional correlations)
in: HELLER, H., K. LEDERIS (Editors):
Subcellular organisation and function in endocrine tissues
University Press, Cambridge (1971) 543

75 PEARSE, A.G.E., I. COULLING, B. WEAVERS, S. FRIESEN:
The endocrine polypeptide cells of the human stomach, duodenum, and jejunum.
Gut 11 (1970) 649

76 PEARSE, A.G.E., POLAK, J.M., BLOOM, S.R., COUILLING, I.:
immunfluorescent localization of secretin in the canine duodenum.
Gut 12 (1971) 605

77 PEARSE, A.G.E., G. BUSSOLATI:
The identification of gastrin cells as G cells.
Virch. Arch. Abt. A. Path. Anat. 355 (1972) 99

78 PEARSE, A.G.E., J.M. POLAK:
Neural crest origin of the endocrine polypeptide (APUD) cells of the gastrointestinal tract and pancreas.
Gut 12 (1971) 783

79 PEARSE, A.G.E.:
Cell migration and the alimentary system: Endocrine contributions of the neural crest to the gut and its derivates.
Digestion 8 (1973) 372

80 PEARSE, A.G.E., J.M. POLAK, S.R BLOOM, M. KUZIO, J.C. BROWN,
Cellular localization of gastric inhibitory polypeptide in the duodenum and jejunum.
Gut 14 (1973) 284

81 PEARSE, A.G.E.:
The APUD cell concept and its implications in pathology.
Pathol. Annu. 9 (1974) 27

82 PEARSE, A.G.E., J.M. POLAK:
Endocrine tumours of neural crest origin:
Neurolophomas, Apudomas and the APUD concept.
Medical Biology 52 (1974) 3

83 PEARSE, A.G.E.:
The gut as an endocrine organ.
in: Intestinal adaption.
Schattauer Verlag Stuttgart (1974) 21

84 PEARSE, A.G.E.:
The diffuse endocrine (paracrine) system:
FEYRTER's concept and its modern history.
Verh. Dtsch. Ges. f. Path. 61
Gustav Fischer Verlag Stuttgart (1977) 2

85 PEARSE, A.G.E., J.M. POLAK, S.R. BLOOM:
Progress in Gastroenterology: The newer gut hormones Cellular sources, physiology, pathology, and clinical aspects.
Gastroenterology 72 (1977) 746

86 PEARSE, A.G.E., T. TAKOR:
Embryology of the diffuse neuroendocrine system and its relationsship to the common peptides.
Fed. Proc. 38 (1978) 2288

87 PEARSE, A.G.E.: The APUDOMAS; with particular reference to those of gastroenteropancreatic origin.
Monogr. Pathol. 18 (1978) 206

88 PEARSE, A.G.E., J.M. POLAK:
The diffuse neuroendocrine system and the APUD concept.
in: BLOOM, S.R.: Gut Hormones.
Churchill-Livingstone; Edinburgh-London-New York (1978) 33

89 PHILIP, J.:
Gastrointestinale Hormone.
Med. Klin. 71 (1976) 2093

90 POLAK, J.M., F.W. D. ROST, A.G.E. PEARSE:
Fluorogenic amine tracing of neural crest derivates forming the adrenal medulla.
General and comparative endocrinology 16 (1971) 132

91 POLAK, J.M., S.N. SULLIVAN, A.M.J. BUCHAN, S.R. BLOOM, P. FACER, D. HUDSON, A.G.E. PEARSE:
Endorphins.
in: BLOOM, S.R.: Gut Hormones.
Churchill-Livingstone; Edinburgh-London-New York (1978) 501

92 POWELL, D., D. CANNON, P. SKRABANEK, J. KIRRANE:
The pathophysiology of substance P in man.
in: BLOOM, S.R.: Gut Hormones.
Churchill-Livingstone; Edinburgh-London-New York
(1978) 524

93 RATZENHOFER, M., D. LEB:
Über die Feinstruktur der argentaffinen und der anderen Erscheinungsformen der "Hellen Zellen" FEYRTERs im Kaninchen-Magen.
Zschr. f. Zellforsch. 67 (1965) 113

94 RATZENHOFER, M.:
Über enterale Hyperplasien und Geschwülste der disseminierten endokrinen (parakrinen) Hellen Zellen FEYRTERs unter Berücksichtigung amphikriner Zellwucherungen.
Verh. Dtsch. Ges. f. Path. 61
Gustav Fischer Verlag Stuttgart (1977) 7

95 RATZENHOFER, M.:
Zur Biologie der endokrinen Zellen (= des Helle-Zellen-Organs, FEYRTER) im Verdauungstrakt (nach Untersuchungen am Kaninchenmagen)
Klin. Wschr. 44 (1966) 109

96 SAEGER, W.:
Die APUD-Zellen der Hypophyse und ihre pathophysiologischen Reaktionen.
Verh. Dtsch. Ges. f. Path. 61
Gustav Fischer Verlag Stuttgart (1977) 112

97 SEIF, F.J., W. SCHERBAUM, P. SADOWSKI, F. HENI, G. KURZ-ISLER:
Ektopische Choriongonadotropinbildung in Apudomen.
Dtsch. Med. Wschr. 103 (1978) 253

98 SCHMIDT, J.E.:
Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie einiger Zellarten der Schleimhaut des menschlichen Darmkanales.
Arch. mikroskop, Anat. 66 (1905) 12

99 SJÖLUND, K., J. ALUMETS, N.-O. BERG, R. HAKANSON, F. SUNDLER:
Duodenal endocrine cells in adult coeliac disease.
Gut 20 (1979) 547

100 STEWART, J.M., K. CHANNABASAVAIAH:
Evolutionary aspects of some neuropeptides.
Fed. Proc. 38 (1979) 2302

101 STRAUS, E. YALOW, R.:
Gastrointestinal peptides in the brain
Fed. Proc. 38 (1979) 2320

102 STREULI, R.:
Die APUD-Zellen.
Dtsch. Med. Wschr. 101 (1976) 937

103 THUN, R., P. O. SCHWILLE:
Das Gastrointestinum als endokrine Drüse.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 85 (1978) 98

104 VIALLI, M.:
Histology of the enterochromaffine cell system.
in: Handbuch der exp. Pharmakologie, Bd. XIX
Springer Verlag, Berlin (1966) S. 2

105 WALTER, G.F., E. ROSSIPAL:
Serotonin-Zellen bei Zöliakie.
Verh. Dtsch. Ges. f. Path. 61
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1977) 89

106 WELBOURN, R.B., A.G.E. PEARSE, J.M. POLAK, S.R. BLOOM, S.N. JOFFE:
The APUD cells of the alimentary tract in health and disease.
Med. Clin. of North America 58 (1974) 1359

107 WELBOURN, R.B., J. M. POLAK, S.R. BLOOM, A.G.E. PEARSE, R.B. GALLAND:
Apudomas of the pancreas.
in: BLOOM, S.R.: Gut Hormones.
Churchill-Livingstone; Edinburgh-London-New York (1978) 561

108 WINCKLER, J.:
Biogene Amine in Polypeptidhormon-bildenden Zellen. Die APUD-Zellen (Pearse)
Klin. Wschr. 54 (1976) 49

109 WIRKSTOFFE AUS MAGEN UND DARM
Peptidhormone auf dem Weg zum Klinischen Einsatz.
Selecta 29 (1974) 2618

110 ZEPF, R.:
Der Einfluß eines Antacidum-Tyrosin-Tryptophan-Gemisches auf die stimulierte Magensäuresekretion.
Inaug. Diss., Med. Fakultät, Universität Würzburg (1979)

111 ZIMMERMANN, E.G.:
Peptides of the brain and gut; introductary remarks.
Fed. Proc. 38 (1979) 2286

LEBENSLAUF

Am 25. Juni 1945 wurde ich als einziges Kind des technischen Kaufmanns Matthias Hurrelmann und seiner Ehefrau Viktoria, geb. Ebert, in Regensburg geboren.

Von 1951 bis 1956 besuchte ich die Volksschule in Regensburg. Von 1956 bis 1963 war ich Schüler an der Oberrealschule in Regensburg, pausierte ein 3/4 Jahr, trat dann in das Wirtschaftsgymnasium Regensburg über und legte dort im Juli 1967 das Abitur ab.

Vom Wintersemester 1967 an studierte ich zunächst 1 Semester Anglistik/Germanistik und anschließend 3 Semester Psychologie an der neugegründeten Universität Regensburg.

Ab dem Wintersemester 1969/70 studierte ich Humanmedizin an der Universität Würzburg, wo ich Vorphysikum, Physikum und schließlich im Juli 1976 das medizinische Staatsexamen ablegte.

Ab November 1976 war ich als Medizinalassistent in Aschaffenburg, Bad Steben und Isny tätig und erhielt meine Approbation als Arzt im Februar 1978.

Nach weiteren 5 Monaten Innere Medizin in Isny arbeitete ich an psychosomatischen Kliniken im Westerwald und Taunus (Allgemeinmedizin und Psychosomatik) und erfüllte durch anschließende Praxisvertretungen die Bedingungen der Kassenärztlichen Vereinigung zum Eintrag in das Arztregister.

Anfang August 1980 erhielt ich von der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns, Bezirk Oberpfalz (Zulassungsausschuß) in Regensburg die Zulassung als praktischer Arzt.

Ab 1. 10. 1980 übernehme ich eine Allgemeinpraxis in Regensburg-Süd.

Seit April 1980 bin ich verheiratet.

Franz Hurrelmann